Aus der Medizinischen Universitätspoliklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. H. Franke

DER TAG-NACHT-RHYTHMUS DER KATECHOLAMIN-AUSSCHEIDUNG BEI LEBENSBEDROHLICHEN ERKRANKUNGEN

Untersuchungen an Patienten mit schweren und besonders schweren Erkrankungen

Inaugural - Dissertation

verfaßt und der Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Dieter Fuierer
aus Würzburg

23. 3. 1972

Aus der Medizinischen Universitätspoliklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. H. Franke

DER TAG-NACHT-RHYTHMUS DER KATECHOLAMIN-AUSSCHEIDUNG BEI LEBENSBEDROHLICHEN ERKRANKUNGEN

Untersuchungen an Patienten mit schweren und besonders schweren Erkrankungen

Inaugural - Dissertation

verfaßt und der Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Dieter Fuierer
aus Würzburg

23.3.1972

Referent: Professor Dr. med. P. Polzien

Korreferent: Professor Dr. med. H. Franke

Dekan: Professor Dr. med. K.-H. Weis

Tag der mündlichen Prüfung: 26. 6. 1972

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

gewidmet

meinen lieben Eltern

Herrn Dr. med. dent. Edwin Fuierer
und Frau Marianne

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Die Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin	3
	1. Stoffwechsel	
	a) Vorkommen von Adrenalin und Noradrenalin im Organismus	3
	b) Biosynthese der KA	4
	c) Abbauwege und Inaktivierung sowie ihre Ausscheidung	6
	2. Aufgabe und Wirkungsmechanismus sowie die Beeinflußbarkeit des Ausscheidungs- bzw. Freisetzungsvorganges	
	a) Das sympathico-adrenale System	8
	b) Aufgabe von AD und NA	9
	c) Die Beeinflussung durch physiologische Faktoren	10
	d) Die Psyche und ihr Einfluß	11
	e) Die Krankheiten und ihr Einfluß	11
	f) Medikamente, chemische Stoffe und ihr Einfluß	12
	3. Tag-Nacht-Rhythmus	13
	4. Der pathogenetische Charakter von AD und NA	14
	5. Angst und die KA-Freisetzung	15
III.	Eigene Untersuchungen	
	1. Bestimmungsmethode der KA	16
	2. Die eigentliche Durchführung der KA-Bestimmung	17
	a) Reagentien	17
	b) Hydrolyse	17
	c) Extraktion	18
	d) Oxydation	19
	e) Messung	21
	f) Berechnung	21

		Seite
IV.	Ergebnisse	23
V.	Diskussion	36
VI.	Zusammenfassung	39

I. EINLEITUNG

Den Nachweis einer erhöhten KA-Ausschüttung im Urin oder eines gesteigerten Wirkstoffspiegels im Blut für eine Reihe teils somatischer, teils psychischer Belastungssituationen hat man schon geführt: Psychischer Stress (31, 33, 58), Myokardinfarkt (54, 94), Verbrennungen (13), Pneumoencephalographie (39), Operationen (55).

Von Interesse ist in diesem Zusammenhang der Einfluß des veg. Nervensystems. MEINERTZ bezeichnet das veg. Nervensystem als die Brücke zwischen dem Ich und den biologischen Abläufen im Organismus (91). So hat nach HOFF das veg. NS zum Großhirn morphologische und funktionelle Verbindungen. Die vegetative Regulation in der Peripherie kann allgemein im Großhirn ablaufenden seelischen Vorgängen angepaßt werden und so können z. B. Gemütsbewegungen verbunden mit einer AD-Ausschüttung vegetative Umstellungen ergotroper Art verursachen (76). Nach HOFF (76) sind sogar Organ- und Gewebsstörungen, hervorgerufen durch ein krankes vegetatives Nervensystem möglich:

1. Durch Einwirkung auf den Stoffwechsel
2. Durch Einwirkung auf die Vasomotoren
3. Durch Einwirkung auf die glatte Muskulatur der Hohlorgane
4. Durch trophische Einflüsse

Wir sind nun der Frage nachgegangen, welchen Einfluß wohl eine schwere Krankheit selbst oder die Gemütsverfassung eines schwerkranken Patienten auf den KA-Haushalt hat und in wieweit bei ihm der Tag-Nacht-Rhythmus der KA-Ausscheidung gestört ist.

Hierzu benötigt man zunächst einmal alle Normalwerte der KA-Ausscheidung im 24^{h}-Urin. Diese sind hinreichend bekannt. Ebenso weiß

man, daß die Ausscheidung im Urin einem Tag-Nacht-Rhythmus in Form einer Sinuskurve unterliegt (38). Mit Hilfe der Ergebnisse von MATTOK und anderen (92), die er von der KA-Ausscheidung im Nachturin lieferte und den von EULER bekannten Ergebnissen lassen sich jetzt Vergleiche anstellen.

II. DIE KATECHOLAMINE ADRENALIN UND NORADRENALIN

Vorkommen von Adrenalin und Noradrenalin im Organismus

Man findet die KA in Körpergeweben, in den Körperflüssigkeiten und im Harn (15, 19, 45). Mit ganz besonderen Färbetechniken kann man chromaffine Zellgruppen darstellen, in denen sowohl die Produktion, die Lagerung, als auch die Abgabe der sog. biogenen Amine (79) abläuft. So fand man, daß diese vorwiegend im Nebennierenmark und in den sympathischen Neuronen vorkommen (37). Sie enthalten die für die Biosynthese der KA aus Tyrosin notwendigen Enzyme.

Man kann die Zellgruppen mit bestimmten biochemischen Methoden in jene differenzieren, die das NA und in jene, die das AD bilden und abgeben. Das NA-Vorkommen war lange unklar; heute ist bekannt, daß NA besonders im sympathischen Grenzstrang, in Ganglien selbst und in den postganglionären Fasern, die zu den Organen führen, vorkommt. Auch in den Splanchnici und den sensorischen Hautfasern konnte man es nachweisen (28, 101). Besonders hat sich EULER (33-51) sehr darum bemüht, Klarheit in die Vielfalt von Meinungen über das NA-Vorkommen zu bringen.

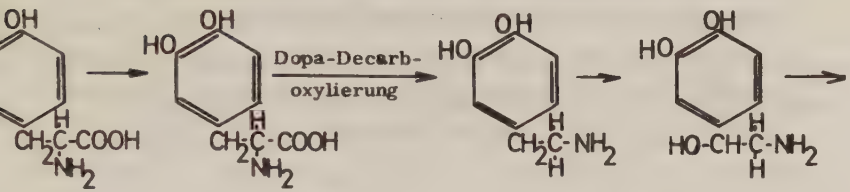
Im Gehirn der Säugetiere sind nur NA und Dopamin vorhanden und zwar besonders in den sympathischen Zentren der Medulla oblongata, dem Hypothalamus und dem stratum griseum centrale. Die stärkste Konzentration von NA soll im Hypothalamus und die des Dopamins im Neostriatum liegen. WEIL-MALHERBE und Mitarbeiter berichten, daß das AD die Bluthirnschranke nicht durchbrechen soll. SANO und Mitarbeiter bestätigen dies durch die Feststellung, daß AD im Gehirn vollkommen fehlt. Andere Autoren (88) jedoch meinen wieder, daß AD dennoch im Gehirn zu finden sei, wenn auch in unbedeutenden Mengen.

Die Biosynthese der Katecholamine

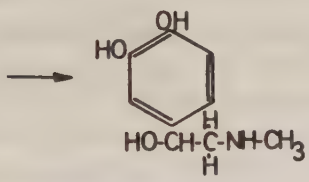
NA, AD und Dopamin sind die biologisch wichtigen Katecholamine (39, 46). EULER und HELLNER (41) und andere (3, 15, 28) entdeckten das Dopamin oder auch Hydroxytyramin im Urin als dritte Substanz neben AD und NA. Es hat als Überträgersubstanz und als Vorstufe des NA eine wichtige Funktion (10).

Durch die Isotopentechnik und andere biochemische Untersuchungsmethoden wurde es endlich möglich, die Entstehung der Sympathikusstoffe im Nervengewebe selbst zu klären (15, 60). Man weiß heute, daß vom Phenylalanin ausgehend über Tyrosin und 3,4-Dihydroxyphenylalanin (DOPA) das Dopamin entsteht und daß durch ß-Hydroxyliefung in Anwesenheit von ADP, DPN, Pyridoxalphosphat und Glukose aus Dopamin das 1-NA (64, 70, 104) gebildet wird. Das Ferment Dopa-Decarboxylase wird dazu benötigt und ist in allen Organen zu finden. Das Dopamin findet man in allen sympathischen Nerven und Ganglien. Das corpus striatum enthält fast ausschließlich Dopamin. Hierbei sei noch erwähnt, daß der Parkinsonismus sogar als Dopaminmangelkrankheit des extrapyramidalen Systems aufgefaßt wird (10, 28, 101). Nach Inkubation sympathischer Nerven und Ganglien mit C_{14}-markierten Tyrosin und Dopamin, erhielten McGOODALL, KIRSHER und ROSEN (61) radioaktives Dopamin und NA. So scheint bewiesen, daß Dopamin eine Vorstufe des NA ist.

BLASCHKO hat nun folgendes Biosynthese-Schema entwickelt:



Tyrosin Dopa Dopamin Noradrenalin

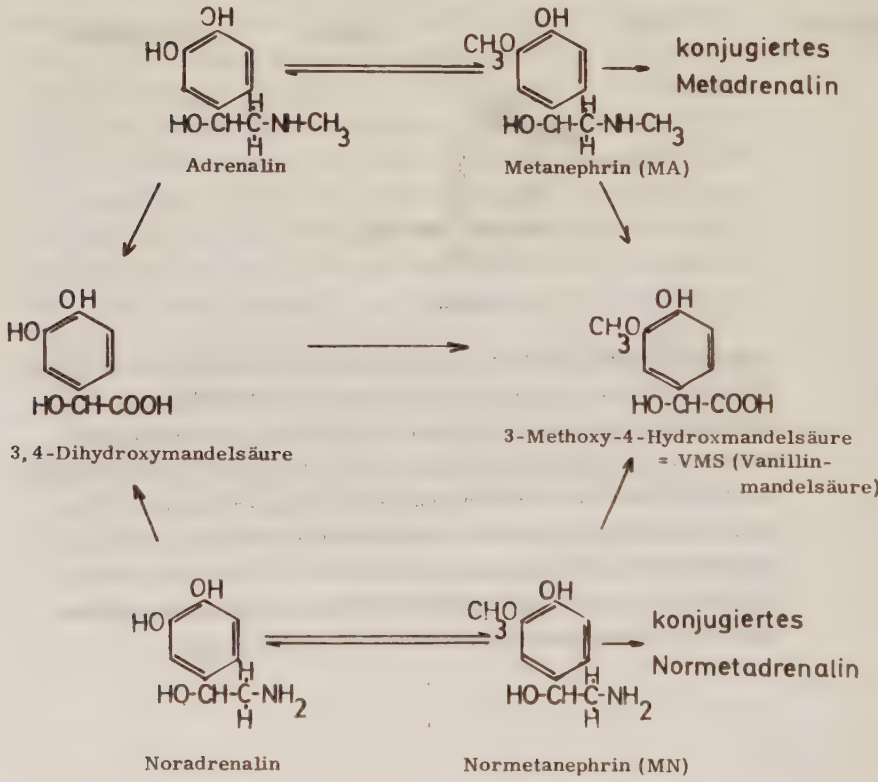


Adrenalin

Zwischen AD und NA besteht ein Gleichgewichtszustand, der dadurch aufrechterhalten wird, daß methylierende und demethylierende Enzyme ständig in Aktion sind. So kann natürlich durch demethylierende Enzyme aus AD wieder NA entstehen. Jedoch kann die N-Methylierung von NA zu AD nicht in den Neuronen stattfinden, sondern nur in den Zellen des NNM, und zwar nur im ausgereiften Zustand. Dabei scheint die Synthese des AD unter der Kontrolle von ACTH und den Corticosteroiden zu stehen (116). KUSCHKE (86) meint, daß die Freisetzung von AD noch durch Glucagon beeinflußt zu werden scheint.

Abbauwege von AD und NA und ihre Ausscheidung

In neuerer Zeit haben EULER (34, 46), ARMSTRONG (2, 3), AXELROD (4-9), McGOODALL (58-64) und andere (11, 24, 84) einen entscheidenden Beitrag zur Klärung des Abbauweges und der Ausscheidung der Brenzkatechinamine geliefert. Das Schema nach AXELROD (4) soll die einzelnen Phasen verdeutlichen.



Nach AXELROD (4) sind folgende Abbauwege die wesentlichsten:

1. Die Methylierung der 3-Hydroxylgruppe am Ring
2. Die oxydative Desaminierung.

Zur Methylierung wird das Ferment 3-O-Methyltransferase, auch CMT (Catecholmethyltransferase) genannt, benötigt (2). Der dabei zunächst entstandene Teil an Metadrenalin und Normetadrenalin wird dann wiederum durch Monoamino-Oxydase (MAO) oxydativ desaminiert (6, 7). Dies geschieht nach einigen Literaturstellen (9, 43) in Minuten. Festgestellt hat man das durch Infusionen mit radioaktiv markiertem NA und AD. Auch McGODALL und weitere Autoren (61) fanden die infundierten Amine nur in relativ inaktiver biologischer Struktur im Harn wieder. Die MAO findet man vor allem in Leber, Nieren, Gehirn und im Intestinaltrakt. Die CMT findet sich besonders im Zellsaft der Nieren und der Leber. Das Endprodukt beider Wege ist die Vanillinmandelsäure (VMS).

Ein geringer Anteil der im Körper freigesetzten Katechinamine wird im Urin unverändert oder in konjugierter Form ausgeschieden (30, 32, 41, 80). ELMADYIAN, LAMSON und NERI (30, 32) zeigen auf, daß im Urin NA zu 60 % konjugiert ist und das AD größtenteils frei erscheint. Die Ausscheidung im Urin erfolgt in Form einer Sinuskurve, bedingt durch einen Tag-Nacht-Rhythmus (38).

Als Normalwerte bei gesunden Personen werden in 24 Stunden folgende Werte angegeben (80, 84, 65):

NA 20 - 60 µg / 24^h
AD 1 - 20 µg / 24^h

Als erhöhte Werte bezeichnet KUSCHKE (84)

für NA < 40 µg / 24^h
für AD < 15 µg / 24^h
für Gesamt-KA < 55 µg / 24^h

Die Ausscheidungsmenge der im Urin unverändert erscheinenden KA ist

unabhängig vom Geschlecht und dem Urinvolumen, jedoch in geringem Maße vom Lebensalter (80).

Im Plasma beträgt der NA-Gehalt beim ruhenden Menschen unter 1 µg/l, der AD-Gehalt unter 0,5 µg/l. Beim Übergang von liegender in aufrechte Stellung und bei körperlicher Betätigung steigt der NA-Spiegel, während sich der AD-Spiegel besonders z. B. bei Insulinhypoglykämie erhöht (90). Tumoren,die KA produzieren, verursachen einen über 100-fachen Anstieg des NA-Spiegels bei dem entsprechenden Patienten (48).

Das sympathico-adrenale System

Es war CANNON, der den Begriff des sympathico-adrenalen Systems geprägt hat, indem er sagte: "Da die sympathischen Impulse und die Sekretion aus dem NNM in Ursache und Wirkung in enger Beziehung stehen und da die Impulse die Sekretion hervorrufen und wiederum die Sekretion auf die glatte Muskulatur und Drüsen selbst wie ein Impuls wirkt." Seine Erkenntnisse hat er durch Tierexperimente gewonnen. Er verursachte unter anderem bei Tieren "schmerzhafte Reizungen" und fand so die "Notfallsfunktion" im tierischen Organismus (17). Diese Notfallsfunktion wird ausgelöst im Krisenfall wie z. B. bei traumatischem Schock, Asphyxie oder Kälteeinwirkung. EULER (38) schreibt, daß es dabei zunächst durch zentrale Erregung zur Aktivierung des sympathischen NS kommt. CANNON und MENDENKELL (1911-1914) konnten nachweisen, daß bei der "schmerzhaften Reizung" eine erhöhte Sympathikustätigkeit mit Gefäßkontraktionen, verminderten Verdauungsvorgängen und Hyperglykämie ausgelöst werden. Eine ausgeprägte Entladung sympathischer Impulse äußert sich auch, wie er sagt, in einer Zunahme der Herzfrequenz, einer humoral bedingten Pupillenerweiterung am entnervten Organ bei Ärger und im typischen Haaresträuben (CANNON, DELA PAZ) (1911-1927). Bei Infektionskrankheiten z. B. zeigen alle von sympathischen Fasern innervierten

Organe eine erhöhte Tätigkeit, was sich als Fieber, Haaresträuben und Frösteln zeigt. Die AD-Sekretion bei Kälte ist ein wichtiger Regulationsmechanismus zur Erhaltung der Körpertemperatur (20). So kann sich ein Körper sehr schnell und ganz von selbst anpassen an die jeweilige Situation und die für ihn normalen Bedingungen bis zu einem gewissen Grade aufrechterhalten (17).

Nachdem es EULER gelungen war, AD und NA quantitativ in Körperflüssigkeiten zu bestimmen, war die Möglichkeit gegeben, die bei Tieren gefundenen Ergebnisse beim Menschen selbst wieder zu bestätigen. Auch beim Menschen hat das sympathische NS die Aufgabe, Energie zu liefern, um "bei höchster Anforderung Spitzenleistungen zu erzielen" (73).

Die Aufgabe von AD und NA

AD wirkt glykogenolytisch und hyperglykämisch, hebt das Herzminutenvolumen und steigert den O_2-Verbrauch. Bei Haemorrhagien und traumatischem Schock kann man z. B. einen O_2-Mangel im Gewebe nachweisen.

NA regelt hauptsächlich den Blutdruck, da es peripher vasokonstriktorisch wirkt. Am Herzen ruft NA einen starken positiv chronotropen Effekt hervor, wobei es weniger stark inotrop wirkt (71). Die Beeinflussung der Koronarien durch NA ist noch unklar (67, 77, 95, 96). Daß NA noch als Vorstufe des AD fungiert, wurde schon vorher erwähnt. GREENBERG (69) konnte in seinen Untersuchungen über den KA-Metabolismus eines Neuraltumors die selbständige Überträgerfunktion von Dopamin und NA nachweisen, was HOLTZ (77), SANO (101) und EHRINGER (28) schon vorher vermuteten.

Die Beeinflussung durch physiologische Faktoren

Die KA-Ausscheidung im alltäglichen Streß, unter Einwirkung bestimmter Pharmaka, in Grenzsituationen und bei Krankheiten hat schon viele Autoren interessiert.

So ist die Zahnbehandlung eine typische Streßsituation (118). ZICHA (118) führt die dabei erhöhte KA-Ausscheidung auf die Angst zurück. Bereitet man nämlich den Patienten mit Psychopharmaka vor, ist die KA-Ausscheidung wesentlich geringer. Auch das Autofahren gehört zum alltäglichen Streß. SCHMID (106) und andere haben dabei die doppelte VMS-Ausscheidung im Urin der Versuchspersonen gefunden. Ein plötzlich kurzfristig auftretender Lärmeinfluß wird von v. EIFF (29), KRYTER u. a. (83) als Grenzsituation gesehen. Auch LEVI (88) hat Untersuchungen mit Lärmeinflüssen bei Soldaten gemacht. Allerdings hat er diese gleichzeitig einer hohen körperlichen Belastung ausgesetzt. Während einer 75 Std.-Schießübung war die KA-Ausschüttung stark erhöht. Dabei konnte er einen charakteristischen Tag-Nacht-Rhythmus erkennen, der sich in Form einer weichen Sinuskurve darstellte. Zum Zeitpunkt der größten Müdigkeit, nämlich nach Mitternacht, zeigte diese ihr Minimum und am Nachmittag ihr Maximum. COLEHOUR (25) fand bei gesunden Probanden nach Kunstflugübungen erhöhte KA-Ausschüttungen, die bei bilateral Innenohrgeschädigten nicht beobachtet werden konnten. Auch bei der NASA konnte McGOODALL und seine Mitarbeiter (63) diese Erhöhung mit Beschleunigungs- und Zentrifugierungsversuchen feststellen. Recht bemerkenswert sind hierbei die Unterschiede der NA- und AD-Ausschüttung. Simuliert man nämlich die Beschleunigung, so bekommt man durch diesen emotionell hervorgerufenen Streß eine erhöhte AD-Ausschüttung, während die rein physikalisch bedingte Belastung eine erhöhte NA-Exkretion ergibt. LE BLANC hat für dieses Phänomen durch seine Tierversuche folgende Erklärung gefunden: Für die erhöhte AD-Ausschüttung ist das Gefühl, für die erhöhte NA-Exkretion der Gefäßtonus verantwortlich.

Die Psyche und ihr Einfluß

"Seelisches drückt sich in der Körpersprache aus, Körperliches in der seelischen Sprache aus", sagt VICTOR v. WEIZSÄCKER (111, 112, 113). So gehen alle modernen psychosomatischen Betrachtungsweisen von der Einheit von Leib und Seele aus. So sind verschiedene psychische Zustände, pathologische wie normale, von biochemischen und physiologischen Funktionsänderungen begleitet, die wiederum die Funktionen vieler Organe und Organsysteme beeinflussen und, wenn sie lange Zeit andauern, bei dazu disponierten Patienten sogar von pathogener Bedeutung sein können (87).

Durch CANNON (22) wurde bekannt, daß Furcht und Angstzustände die Tätigkeit des sympathico-adrenalen Systems verstärken. SCHILDKRAUT (102) zeichnete auf, daß AD besonders nach Angstzuständen vermehrt im Urin zu finden ist, während NA der Stoff der Aggression sein soll. CANNON entwickelte noch den Begriff der "figt-and-flight"-Reaktion durch seine Tierversuche, der durch FUNKENSTEINs (55) Untersuchungen ebenso Gültigkeit für den Menschen bekam. Auch LEVI (87) und McGOODALL (63) kamen zu ähnlichen Ergebnissen, daß z. B. während hoher KA-Ausscheidungen bei erhöhter Sympathikustätigkeit Schlafstörungen, verminderter Speichelfluß und geringere Darmperistaltik zu beobachten sind. FUNKENSTEIN hat diese Symptome, die dem "fight-flight-Syndrom" entsprechen bei 500 psychiatrischen Patienten entdeckt. Den ständig erhöhten KA-Spiegel dieser Patienten führt er auf den Mangel eines abstrakten Denkvermögens zurück.

Die Krankheiten und ihr Einfluß

Schon lange weiß man von der erhöhten KA-Ausschüttung bei Krankheiten. Viele Autoren haben darüber berichtet. So haben z. B. HESS (73) bei Fieber, DENGLER (27) beim Infekt des ZNS und EULER (38) bei Vitamin B_1-Mangel erhöhte KA-Quoten im Urin von ihren Patienten ge-

funden. Bemerkenswert ist ein eindeutiger Anstieg der NA-Ausscheidung bei Herzfunktionsstörungen, der von GERDES (58), CHIDSEY (24) und FORSMANN (55) beschrieben wurde. KUSCHKE (85) glaubt sogar einen direkten Zusammenhang zwischen den erhöhten NA-Werten und der Schwere eines Herzinfarktes zu erkennen. Angina pectoris (99), Thyreotoxikosen (52, 99) und einige Koronarerkrankungen ergeben ähnliche Erhöhungen der NA-Werte. Eine gesteigerte NA-Quote bei Hypertonikern erwähnen BETTGE (11), RITZEL (100), KUSCHKE (84) und STURM (109). BETTGE spricht von 40 % über den normalen Werten bei nephrogenem Hochdruck und von 16 % bei essentieller Hypertonie. Beim Parkinsonismus und bei Erkrankungen des extrapyramidalen Systems machen BERNHEIMER und EHRINGER eine gestörte Speicherfähigkeit für die erhöhten KA-Ausschüttungen verantwortlich, während eine erhöhte Produktion und eine gestörte O-Methylierung beim Abbau der KA, beim Phäochromocyton, Ganglioneurom (69) und Neuraltumoren (60, 69) die Ursache für eine Steigerung sein sollen.

Eine NNR-Hyperplasie müßte wohl auch eine erhöhte Ausscheidung zur Folge haben, was KREPPEL (82) nachgeprüft und bewiesen hat.

Medikamente, chemische Stoffe und ihr Einfluß

Abschließend sollen noch der Einfluß von einigen Medikamenten und chemischen Stoffen auf den KA-Haushalt erwähnt werden.

Segontin^{R} (12), Reserpin^{R}, Cortisol und Prednisol-Na-Succinat (74, 100) steigern ganz deutlich die Ausscheidung und Freisetzung der biogenen Amine. Auch Alkohol, Coffein, Nikotin, Histamin und Diuretika erhöhen die KA-Ausscheidung (1, 39, 72, 87).

ALBIN und WARTBURG (111) führen die Erhöhung der KA-Ausscheidung, hervorgerufen durch Alkoholgenuß auf eine vermehrte Metabolisierung der KA im Organismus zurück. Coffein und Nikotin sollen den

Tag-Nacht-Rhythmus nach KIEFER (81), ZICHA (117) und ELMADJIAN (31) selbst nicht stören und die KA-Ausscheidung nur zeitweise erhöhen.

Tag-Nacht-Rhythmus

Am Tage herrscht der Sympathicotonus vor (14). Nun ist die NA-Ausscheidung der Aktivität der adrenergischen Nerven direkt proportional (51) und die Ausscheidung von AD im Urin spiegelt besonders die Tätigkeit des NNM wider. Also müßte bei erhöhtem Sympathicotonus tagsüber die NA-Ausscheidung besonders erhöht sein. EULER (39, 47) bestätigt dies und spricht von einer 50 - 300 % höheren NA-Ausscheidung am Tage gegenüber nachts. AD steigt prozentual von 1 - 5 % nachts auf 2,4 - 17,5 % tagsüber an (31). Die Ruhesekretion des NNM ist so gering, daß es ungewiß ist, ob sie überhaupt eine physiologische Funktion hat. Von LEVI (88) ist eine Untersuchung an Soldaten bekannt, die einer 75-Std.-Schießübung unterzogen wurden. Während dieses Stresses, verbunden mit Lärm, fand er, daß die AD-Ausscheidung einer weichen Sinuskurve folgt. Er konnte einen ausgeprägten Tag-Nacht-Rhythmus feststellen und zwar mit einem Maximum am Nachmittag und einem Minimum nach Mitternacht. Das Minimum stimmte mit dem Zeitpunkt der am stärksten ausgeprägten Müdigkeit überein und an dem die Schießergebnisse die schlechtesten waren, wobei die niedrigsten AD-Werte um 1 µg/min und die höchsten Mittelwerte bei 15 µg/min lagen.

MATTOK und andere (92) stellten eine Tabelle über die KA-Ausscheidung im Nachturin zusammen (µg/h):

	Freie Amine		Gesamte Amine	
	Mittelwert	Bereich	Mittelwert	Bereich
Adrenalin	0,04	1,29	0,06	2,35
Noradrenalin	2,36	11,0	4,69	21,6

EULER berichtet weiter, daß bei Gesunden die durchschnittlichen AD-Ausschüttungen während der Nachtstunden (23^h - 8^h) 1, 2 mµg/min seien (Breite 0, 2 - 0, 4), gegenüber 4, 6 mµg/min während der Tagesstunden (Breite 0, 8 - 14). Ähnlich seien die NA-Ausschüttungen auffallend niedriger während der Nachstunden (9, 8 mµg/min, Breite 3 - 19), als während der Tagesstunden (23 mµg/min, Breite 7, 3 - 60).

Also im Verhältnis: AD: 1, 2 zu 4, 6 (1 : 4) (Nacht : Tag)
NA: 9, 8 zu 23 (1 : 2, 5)

Der pathogenetische Charakter von AD und NA

RAAB (99) berichtet, daß eine ständige Stimulierung kranker Organe durch das sympathico-adrenale System als pathogen anzusehen ist. Er beobachtete den pathogenetischen Charakter von AD und NA bei den degenerativen Herzerkrankungen: Das Myokard zeigt z. B. eine ausgesprochen große Bereitschaft, aus dem Blut abgegebenes oder injiziertes AD aufzuspeichern. AD ist aber ein Oxydationskatalysator, der besonders viel O_2 benötigt. Ist nun der Herzmuskel schon durch eine Hypertrophie oder z. B. sklerotische Veränderungen der Koronarien geschädigt, wird die dadurch entstandene O_2-Verarmung noch durch das vermehrte AD-Angebot verstärkt. Dazu noch eine ständige Stimulierung im Sinne der CANNONschen Notfallsreaktion und ein regelrechter Autodestruktionsvorgang nimmt seinen Lauf. Auch andere Autoren (84, 85) halten eine langfristige Erregung des Myokards durch ergotrope Reize, etwa bei einem Herzinfakt, für sehr ungünstig. RAAB (99) berichtet noch, daß bei fast allen Urämieformen der Herzmuskel der Verstorbenen sehr hohe KA-Werte zeigt, was ebenfalls eine Überfunktion des sympathico-adrenalen Systems vermuten läßt. Genau so wie man bei Tierexperimenten einen durch AD-Injektion plötzlich herbeigeführten Herztod auf die pathogenetische Wirkung des AD zurückführt (38), vermutet man dasselbe auch vom Herztod eines Marathonläufers oder von Soldaten nach schweren Kämpfen (31).

Angst und die KA-Freisetzung

Man weiß, daß Angst, Fluchtreaktion und Schmerzen eine verstärkte AD-Ausschüttung zur Folge haben (16, 17, 18, 30, 66, 89), während die Ausschüttung von NA durch Aggression gesteigert wird. EULER beschreibt das Verhalten bei geübten Fallschirmspringern. Auch bei ihnen wird während des Absprungs vermehrt AD ausgeschieden. (Sprung: 17,4 - 19,9 µg/min. Ruhe: 3,3 µg/min.) (51).

McGOODALL (66) konnte einen Zusammenhang zwischen der Erwartungsangst und der AD-Ausschüttung bei Beschleunigungsbelastungen nachweisen. Andererseits sagt ELMADJIAN, daß auch ein isolierter NA-Anstieg in der Erwartungsangst möglich ist. Es soll auch vorkommen, daß bei emotioneller Belastung eine kombinierte AD- und NA-Ausschüttung erfolgt. Der isolierte NA-Anstieg unterstütz die Ansicht über die getrennte Sekretion von AD und NA, was wahrscheinlich von der Art des emotionellen Stresses abhängt (30).

In diesem Zusammenhang wäre die konservierende zahnärztliche Behandlung als besonders geeignete Form der emotionellen Belastung erwähnenswert. Bei ihr stellten E. SCHMID und andere (105) eine erhebliche Zunahme der Vanillinmandelsäure im 2-Std.-Harn und eine signifikant vermehrte Exkretion der 17-Ketosteroide und der 17-ketogenen Steroide im Harn fest. Hierbei würde es sich anbieten, den Effekt von Psychopharmaka biochemisch nachzuweisen.

III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

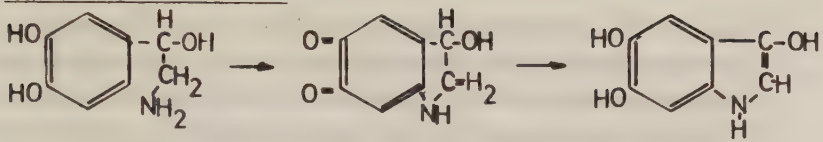
1. Bestimmungsmethode der Katecholamine

Zur Bestimmung der KA gibt es eine Anzahl biologischer und chemischer Methoden. Wir richten uns nach der von KUSCHKE (84) leicht abgeänderten Methode, die er wiederum von EULER und LUND (45, 49, 50, 91) übernommen hatte. Er bestimmte die KA aus dem Urin. Hierbei werden die KA durch Säurehydrolyse aus ihren Bindungen freigesetzt. Dabei wird der an Schwefel- und Glucuronsäure gepaarte Aminanteil des Harns weitgehend frei und da die resultierenden Werte der freien Amine im Urin etwa dreimal so hoch sind wie die der Nachweisschwelle dieses chemischen Verfahrens nach EULER, ist eine genügende Sicherheit der Auffindung gewährleistet (84).

Die Adsorption der KA an Al-Hydroxyd, wurde von SHAW (108) zum ersten Male durchgeführt. So wurde es möglich, daß die freien KA an Al-Hydroxyd gebunden werden können, was bei ph 8,5 nahezu quantitativ erfolgt. Mit Hilfe von verdünnter Schwefelsäure, Essigsäure oder Oxalsäure eluiert man dann das NA und AD aus dem Al-Hydroxyd. Die Trennung von AD und NA wird fluoreszenzometrisch erreicht, denn die Fluoreszenz von AD ist etwa doppelt so hoch wie die von NA. Schon 1930 beobachtete PAGET (97) die Fluoreszenzeigenschaften des AD. GADDUM (57) beschreibt das Fluoreszenzverhalten des NA mit 2 % von dem des AD, wohingegen Dopamin nicht erfaßt wird, weil seine Fluoreszenz nur maximal 3 % von der des NA erreichen kann.

Die fluorimetrische Bestimmung geschieht mit Hilfe einer Oxydation von AD und NA (s. Abb.) bei alkalischer Reaktion zu Adrenolutin und Noradrenolutin, wobei die Zwischenstufe Adrenochrom und Noradrenochrom entstehen. Die Oxydationsprodukte Adrenolutin und Noradrenolutin ergeben eine gelbgrüne Fluoreszenz (45). Die Stabilisierung von AD-lutin und NA-lutin erfolgt durch Zugabe eines Gemisches von NaOH mit Ascorbinsäure.

Oxydationsprodukte v. NA:



Noradrenalin Noradrenochrom Noradrenolutin

Nach etwa 20 Minuten erreicht die Fluoreszenz ihr Maximum und bleibt noch etwa eine Stunde stabil (50). Mit Hilfe der Spektrofluormetrie ist es möglich, unterschiedliche Fluoreszenzmaxima zu messen (85). Werden NA und AD nebeneinander bestimmt, so meinen JACOBS, SOBEL und HENRY (78), daß es günstig sei, mit dem Licht von 504 nm anzuregen und einen Sekundärfilter von 515 nm zu verwenden, um eine ausreichende Fluoreszenzintensität zu erzielen. Man bekommt dann für AD bei 415 nm und für NA bei 400 nm ein Aktivierungsoptimum und für AD bei 525 nm sowie für NA bei 515 nm ein Fluoreszenzmaximum. Es ist also möglich, AD und NA gleichzeitig zu bestimmen, da, wie bereits erwähnt, AD eine stärkere Fluoreszenz als NA hat und im ph-Bereich von 3 - 7 quantitativ oxydiert wird. NA ist erst bei ph 6 - 6,5 gänzlich oxydiert.

2. Die eigentliche Durchführung der KA-Bestimmung

a) Reagentien

15 %-ige HCl, rauchende HCl (Merck), 20 %-ige NaOH (Merck), neutrales Al-Oxyd (Aktivierungsstufe I, Woelm), Idranal 2 = EDTA (Riedel de Haen), 0,2 n H_2SO_4, 10 %-ige Na-Bicarbonatlösung, Acetatpuffer ph 3,5, Acetatpuffer ph 6, 0,5 %-ige Zinksulfatlösung, 0,25 %-ige Kalkumferricyanidlösung, Ascorbinsäure aus Ampullen à 100 mg in 2 ml Ampullen (Merck)
Ad- und NA-Standard: 1-AD (Fa. Fluka AG.. "purum")
1-NA-D-Hydrogen-Tartrat (Fa. Fluka AG. "purum")

b) Hydrolyse

Zum Sammeln des Harns haben wir den Patienten Weithalskunststoffflaschen gegeben. Die Patienten sammelten den Tagurin getrennt vom Nachturin, also in zwei Flaschen. Der Tagurin wurde von 7^h morgens bis

abends 19^h, der Nachturin von abends 19^h bis morgens 7^h gesammelt. Die bereitgestellten Flaschen waren mit 15 ccm 15 %-iger HCl beschickt. Dies ist notwendig, damit der gesammelte Harn den ph-Bereich von 2, 5 nicht überschreiten kann (11). Nur dann ist gewährleistet, daß die Brenzkatechine im Urin bei Kühlschranklagerung über einen Zeitraum von einigen Tagen stabil bleiben (84).

Der gesammelte Urin wird nun gemessen und gut gemischt. Davon werden 100 ml entnommen, filtriert und mit 10 ccm rauchender HCl versetzt. Dieses Gemisch wird 10 Minuten lang in einem Rückflußkühler gekocht. Dadurch werden besonders die H_2SO_4-Konjugate freigesetzt, die stabileren Glucuronsäureverbindungen aber nur teilweise aufgespalten (11). Danach müssen die hydrolysierten Harnproben unbedingt bis auf Zimmertemperatur abgekühlt werden, da bei der später folgenden Alkalizugabe Reaktionswärme frei wird, die sich auf die ph-Messung störend auswirken kann.

c) Extraktion

Man gibt die hydrolysierte Harnprobe in ein 400 ml - Becherglas, das schon vorher mit 2, 5 g Al-Oxyd neutral, Aktivitätsstufe I, und einer Spatelspitze EDTA, was störende Schwermetallionen binden soll, die die Oxydation der KA stören würden (84), beschickt worden ist. Schließlich wird dies alles mit Hilfe eines Magnetrührers durchgemischt und solange 20 %-ige NaOH vorsichtig hinzugefügt, bis man einen ph von 8, 5 erreicht hat. Man läßt dann noch eine Minute weiterrühren, damit eine vollständige Adsorption erfolgt. Den gewünschten ph-Wert mißt man mit einem auf Zimmertemperatur geeichten ph-Meter (Typ 390 der Wissensch. - Techn. -Werkstätten, Weilheim). Nach der Messung füllt man das Becherglas mit destilliertem Wasser bis zum Rand. Wenn sich dann nach einiger Zeit das Al-Oxyd am Boden des Glases abgesetzt hat, kann man das Wasser gut abdekandieren. Hat man schließlich das Al_2O_3-Gemisch zweimal nachgewaschen und dekandiert, gibt man es in eine Filternutsche vom Typ Schott 3/G/3. Diese wird mit einem Faltenfilter (Schleicher und Schüll)

ausgelegt. Um das Al-Oxyd so trocken wie nur möglich zu machen, wird das überschüssige Wasser mit einer Wasserstrahlpumpe abgesaugt. Das an das Al-Oxyd gebundene AD und NA wird dann mit 0, 2 n H_2SO_4 eluiert. Dann läßt man dreimal jeweils 5 ml davon genau eine Minute lang (EULER) auf das Al-Oxyd einwirken und saugt das Eluat mit Hilfe der Nutsche in ein Sammelgefäß ab. Mit einer 10 %-igen Natriumbikarbonatlösung wird nun das stark saure Eluat auf einen ph-Wert von 4, 0 - 4, 5 eingestellt und danach das Volumen bestimmt. Hat man nicht die Zeit, die Bestimmung gleich durchzuführen, kann man auch das Extrakt mehrere Wochen lang ohne Aktivitätsverlust in der Tiefkühltruhe aufbewahren (46, 84).

d) Oxydation

Zunächst werden die eingeforenen Extrakte aufgetaut und 10 Minuten lang zentrifugiert. Für den Oxydationsvorgang verwendet man 10 ml-Gläser mit Schliffstopfen.

Wenn man NA und AD nebeneinander bestimmen will, ist es erforderlich, für jede Harnprobe zwei Ansätze vorzubereiten, nämlich einmal mit ph 3, 5 und einmal mit ph 6. Das zur Oxydation benötigte NaOH-Ascorbinsäure-Gemisch muß für jede Oxydationsreihe neu hergestellt werden. Dazu benötigt man 2 ml Ascorbinsäure à 100 mg (Cebion Amp.), die mit 3 ml Aqua dest. gemischt werden. Dies ergibt eine 2 %-ige Ascorbinsäure, von der ein Teil mit neun Teilen 20 %-iger NaOH versetzt wird.

Zur NA-Bestimmung verwendet man einen Acetatpuffer von ph 6, für die von AD einen Puffer von ph 3, 5. Gestoppt wird die Oxydation durch das NaOH-Ascorbinsäure-Gemisch.

Nach folgendem Schema führt man die Oxydation durch:

	Glas 1 = E	Glas 2 = El	Glas 3 = ER	Glas 4 = Standard
Acetatpuffer (z. B. ph 6)	1,0 ml	1,0 ml	1,0 ml	1,0 ml
Extrakt	0,5 ml	0,5 ml	-	0,5 ml NA bzw. AD
$Zn SO_4$	0,2 ml	0,2 ml	0,2 ml	0,2 ml
Ferrizyanid	0,1 ml	-	0,1 ml	0,1 ml
Jetzt Oxydation: Genau 3 Min. lang oxydieren lassen. Dabei wird vom Einpipettieren des Ferrizyanids an gemessen und mit NAOH/Ascorbsre. gestoppt.				
NAOH/Ascorbinsäure/Gemisch	1,0 ml	1,0 ml	1,0 ml	1,0 ml
H_2O	ad 10,0 ml	ad 10,0 ml	ad 10,0 ml	ad 10,0 ml

E = Extrakthauptwert

EL = Extraktleerwert

ER = Reagentienleerwert

Standard: Hierzu wird eine frisch angesetzte Eichlösung verwendet.

Die Eichlösungen werden folgendermaßen hergestellt:

Zunächst macht man sich eine Stammlösung. Für die NA-Stammlösung werden 89,032 mg l-NA-D-hydrogentartrat in 500 ml $^n/_{100}$ HCl gegeben. Die AD-Stammlösung bekommt man, indem man 50 mg l-Adrenalin in 500 ml $^n/_{100}$ HCl löst. Bewahrt man diese Lösungen in dunklen Flaschen im Kühlschrank auf, so bleiben die Stammlösungen mehrere Wochen brauchbar (110). Bei jeder KA-Bestimmung ist es notwendig, daß die Standard-Eichlösungen frisch hergestellt werden. Dazu verdünnt man 1 ml der jeweiligen Stammlösungen mit 100 ml Aqua dest. Den AD-Standard bekommt man schließlich, wenn man 0,2 ml der jeweiligen Eichlösung entnimmt. Für den NA-Standard benötigt man 0,4 ml seiner Eich-

lösung. Nach dem Auffüllen mit Aqua dest. wird 10 Sekunden lang durchgeschüttelt.

e) Messung

Die KA-Bestimmung wird fluorimetrisch durchgeführt. Verwendet wurde ein Universal-Photometer vom Typ Vitatron UFD (Fa. Vitatron, Dieren, Holland) mit einem Fluoreszenzzusatzaggregat und vorgeschaltetem Spannungskonstanthalter. Als Primärfilter wurde ein Filter mit der Wellenlänge 402 $\pm$ nm, als Sekundärfilter ein von NETHELER und HINZ geliefertes Filter, das zwischen 500 und 3000 nm absorbierte, verwendet. Die Lichtquelle (Hg-Dampflampe, welche Licht kontinuierlicher Wellenlängen lieferte) und der Photomultipler müssen im 90^{o}-Winkel zueinander versetzt sein. Um ein konzentriertes Lichtbündel zu erhalten, verwendet man eine entsprechende Linse. Die Spaltblende hatte eine Spaltbreite von 0,4 mm. Man arbeitet mit höchster Dämpfung und die Hochspannung des Photomultiplers wird ständig auf Stufe A belassen.

Vor der Messung muß das Gerät geeicht werden. Dazu muß man einen doppelten Standardwert und einen doppelten Reagenzienleerwert mitlaufen lassen. Wenn man nun den Reagentienleerwert mit 0 % Transmission ansetzt und den Standard mit 100 %, ergeben sich daraus 100 Skalenteile, die 4×10^{-7} g NA bzw. 2×10^{-7} g AD entsprechen. Dabei ist die Photometerskala linear und ein Ausschlag auf ihr ist direkt proportional der KA-Konzentration (siehe Eichkurve).

f) Berechnung

Die Berechnung des KA-Gehaltes im Urin erfolgt den Eichkurven entsprechend nach folgenden Formeln:

$$A = \frac{0,8 \cdot a \cdot c}{100} \qquad B = \frac{0,4 \cdot b \cdot c}{100} \qquad C = A - B$$

A = Konz. v. AD u. NA in µg/100 ml Urin
B = Konz. v. AD in µg/100 ml Urin
C = Konz. v. NA in µg/100 ml Urin

a = Diff. d. Skalenteile v. E u. EL bei ph 6

b = Diff. d. Skalenteile v. E u. EL bei ph 3, 5

c = Extraktmenge in ml

Das bei ph 3, 5 mitoxydierte NA muß nicht berücksichtigt werden, da es unter 5 %, also innerhalb der methodischen Fehlerbreite liegt.

Die hier verwendete Methode ergibt eine Wiederauffindungsquote von 80 - 90 %. Dies steht im Einklang mit der Literatur (84). Wenn man die KA-Konzentration in 100 ml Urin mit der Gesamtausscheidungsmente multipliziert, bekommt man die gesamte KA-Ausscheidung in µg.

IV. Ergebnisse

Die Patienten für unsere Untersuchungen wurden uns von der Universitätspoliklinik Würzburg gestellt. Voraussetzung war, daß diese Patienten schwer erkrankt waren. Die Patienten wurden nach folgenden Gesichtspunkten unterteilt:

1. Patienten, die ständig unter klinisch vermuteter Angst litten, wurden solchen gegenübergestellt, die zwar aufgrund ihrer Krankheit besorgt, aber nicht direkt Angstzuständen ausgesetzt waren.
2. Besonders schwerkranke Patienten wurden solchen gegenübergestellt, die zwar auch eine schwere Krankheit hatten, aber die verglichen mit den anderen, leichter erkrankt waren. Von den besonders schwerkranken Patienten waren ein Jahr später bereits alle verstorben.
3. Patienten mit Herz-Kreislauferkrankungen wurden solchen gegenübergestellt, die andere Krankheiten hatten.

Für jede hier aufgeführte Gruppe wurden die Werte von NA und die von AD gesondert einer Auswertung unterzogen. Als Bezugswerte dieser Ergebnisse übernahmen wir die von KUSCHKE und EULER (45, 84). Nach EULER und KUSCHKE und anderen Autoren (45, 84) sollen ja die Meßergebnisse von der Gesamturinmenge und der Diurese unabhängig sein. Wir haben jedoch bei unseren Untersuchungen nur solche Ergebnisse gelten lassen, bei denen ein Patient in 24 Stunden mindestens 950 ml Urin ausgeschieden hatte.

Zur Prüfung der Differenz relativer Häufigkeit unserer Ergebnisse verwendeten wir die Vierfelder-Tafel oder auch x^2-Test genannt. Auch haben wir sogenannte t-Teste durchgeführt.

zu 1.)

a) Von 9 Patienten, die ständig Angst hatten, konnten wir bei 8 einen gestörten Tag-Nacht-Rhythmus der AD-Ausschüttung feststellen. Von weiteren 6 Patienten, die weniger unter Angsteinflüssen standen, konnten wir nur bei zweien einen gestörten Tag-Nacht-Rhythmus der

AD

		Angst: Diagnosen	AD (µg) Tag	AD (µg) Nacht		Keine Angst: Diagnosen	AD (µg) Tag	AD (µg) Nacht
Patienten, bei denen der Tag-Nacht-Rhythmus der AD-Ausschüttung gestört war	1 H.	Mediastinaltumor mit Lungen-u. Lebermetastasen	8,5	7,78	1 L.	Erythroleukämie, Septicämie	0,680	3,10
	2 E.	Diabetes mellitus Gravititas Mens VIII Fötus mortuus	5,8	8,95	2 K.	Leberzirrhose	4,69	3,7
	3 P.	Kombinierter Mitralfehler mit überwiegender Mitralstenose, wiederholte cardiale Dekompensation	12,5	9,44				
	4 B.	Karzinom, metastasierend	5,0	9,58				
	5 B.	Hodgkin	1,75	4,8				
	6 R.	Verdacht auf Morbus Hand-Schüller Christian Karzinommetastasen	5,78	9,92				
	7 Z.	Osteomyelosklerose (ständig Angst wegen Anämie	1,35	4,12				
	8 S.	paraneopl. Syndrom	9,25	8,88				
nicht gestört	9 K.	Mitralvitium, Herzdekomp. Niereninsuff. Pneumonie Letales Herzversagen	8,65	3,82	3 B.	Leberzirrhose	4,08	1,57
					4 H.	Gamma-A-Plasmocytom renalisierter Hypertonus Plasmocytomniere	0,8	0,3
					5 L.	Vorderwandspitzeninfarkt mit lateraler Beteiligung Verdacht auf Osteomyelosklerose	5,4	1,28
					6 S.	Herz-Kreislauferk. ohne wesentl. Beeinträchtigung	7,05	3,05

Tabelle 1

AD-Ausschüttung finden. Bei den im Tag-Nacht-Rhythmus gestörten Patienten zeigte sich ganz deutlich eine erhöhte AD-Ausschüttung während der Nacht verglichen mit den Normalwerten. (Die einzelnen Werte sind in Tab. 1 zu finden).

Mit Hilfe des Vierfeldertestes (x^2-Test) soll nun die Differenz der relativen Häufigkeit der gewonnenen Ergebnisse geprüft werden.

Geprüft wird die Störung des Tag-Nacht-Rhythmuses der AD-Ausschüttung unter dem Einfluß der Angst:

	Patienten mit Angst	Patienten ohne Angst	Summe
gestört	8	2	10
nicht gestört	1	4	5
Summe	9	6	15

(Tab. 2)

Dies ergibt $x^2 = 4,84$

Bei $x^2 = 4,84$ ist $p < 0,05$ und somit besteht eine eindeutige Signifikanz für einen gestörten Tag-Nacht-Rhythmus der AD-Ausschüttung bei von Angst geplagten schwerkranken Patienten. (siehe Abb. 1).

b) Von den 9 Angstpatienten (dieselben wie in 1a.) zeigten 6 einen gestörten Tag-Nacht-Rhythmus der NA-Ausschüttung. Bei den 6 nicht ängstlichen Patienten waren nur zwei in ihrem Tag-Nacht-Rhythmus der NA-Ausschüttung gestört. (siehe Tab. 3)

NA	Angst		NA (µg)		Keine Angst		NA (µg)	
			Tag	Nacht			Tag	Nacht
Patienten mit gestörtem Tag-Nacht-Rhythmus der NA-Aussch.	1	E.	7,99	19,95	1	K.	18,41	21,45
	2	P.	76,0	22,88	2	B.	33,97	16,13
	3	B.	10,2	13,82				
	4	B.	23,9	46,8				
	5	Z.	5,02	14,78				
	6	S.	23,4	17,45				
Patienten mit normalem Tag-Nacht-Rhythmus der NA-Aussch.	1	R.	14,9	3,9	1	L.	6,58	1,8
	2	H.	25,65	6,5	4	H.	17,36	5,55
	3	K.	30,3	11,48	3	L.	31,1	6,4
					4	S.	32,2	8,19

(Tab. 3)

Bei der Anwendung der Vierfelder-Tafel in diesem Fall, bekommt man einen Wert von $x^2 = 0,55$, also keine Signifikanz für einen gestörten Tag-Nacht-Rhythmus der NA-Ausschüttung bei von Angst geplagten schwerkranken Patienten (siehe Abb. 2).

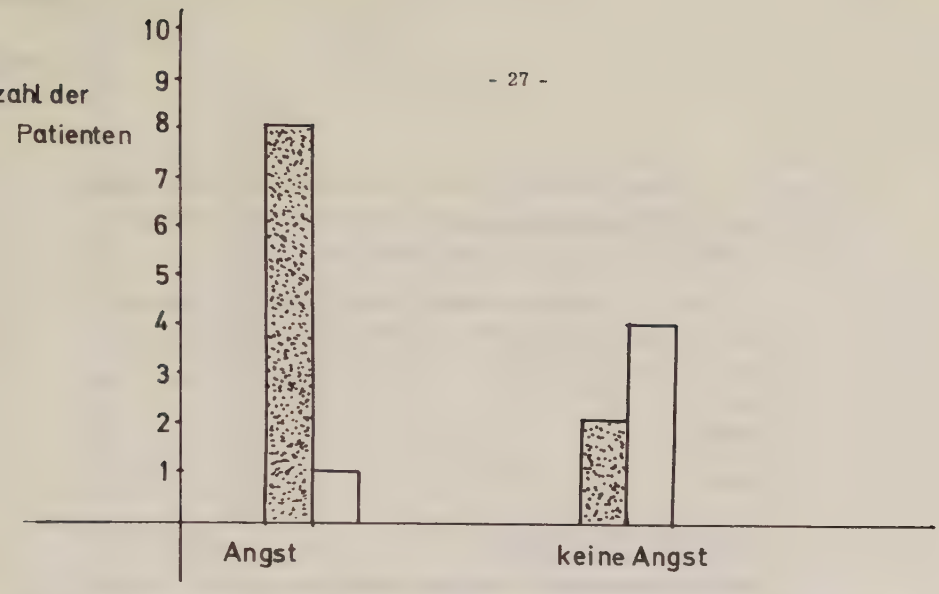
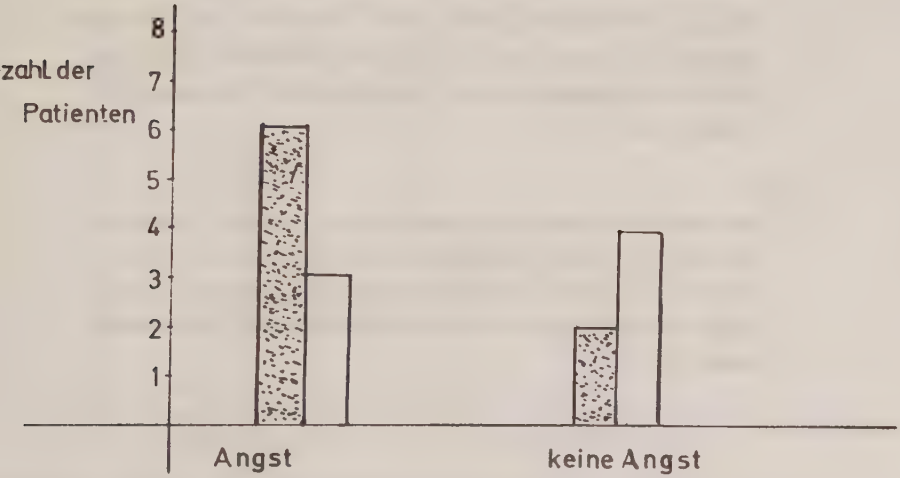


Abb. 1: Vergleich von ständig unter klinisch vermuteter Angst stehenden Patienten mit weniger ängstlichen Patienten in Bezug auf den gestörten , oder nicht gestörten Tag-Nacht-Rhythmus der AD-Ausschüttung



bb.2: Vergleich von ständig unter klinisch vermuteter Angst stehender Patienten mit weniger ängstlichen Patienten in Bezug auf den gestörten , oder nicht gestörten Tag-Nacht-Rhythmus der NA-Ausschüttung

zu 2.)

a) Von 10 schwerkranken Patienten waren neun im Tag-Nacht-Rhythmus der AD-Ausschüttung gestört, während bei fünf leichter erkrankten nur einer gestört war (siehe Tab. 4)

AD	schwer erkrankte Patienten	weniger schwer erkr. Patienten	Summe
gestört	9	1	10
nicht gestört	1	4	5
Summe	10	5	15

$x^2 = 4,54, \quad p < 0,05$

Auch hier bekommen wir eine eindeutige Signifikanz für einen gestörten Tag-Nacht-Rhythmus der AD-Ausschüttung in Abhängigkeit von dem Schweregrad einer Erkrankung (siehe Abb. 3).

b) Im Tag-Nacht-Rhythmus der NA-Ausschüttung waren sechs von zehn schwer erkrankten Patienten gestört. Bei den fünf leichter erkrankten Patienten war dieser Rhythmus nur zweimal gestört.

Mit dem Vierfeldertest läßt sich ein x^2-Wert von 0,55, also keine Signifikanz für einen gestörten Tag-Nacht-Rhythmus der NA-Ausschüttung in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung ermitteln (siehe Abb. 4).

zu 3.)

Bei fünf von fünfzehn von uns untersuchten Patienten konnten wir eine Herz-Kreislauf-Erkrankung feststellen. Vier von diesen zeigten eine deutliche Erhöhung der NA-Ausschüttung. Von den übrigen zehn war nur bei dreien ein erhöhter Wert zu erkennen. (siehe Tab. 5)

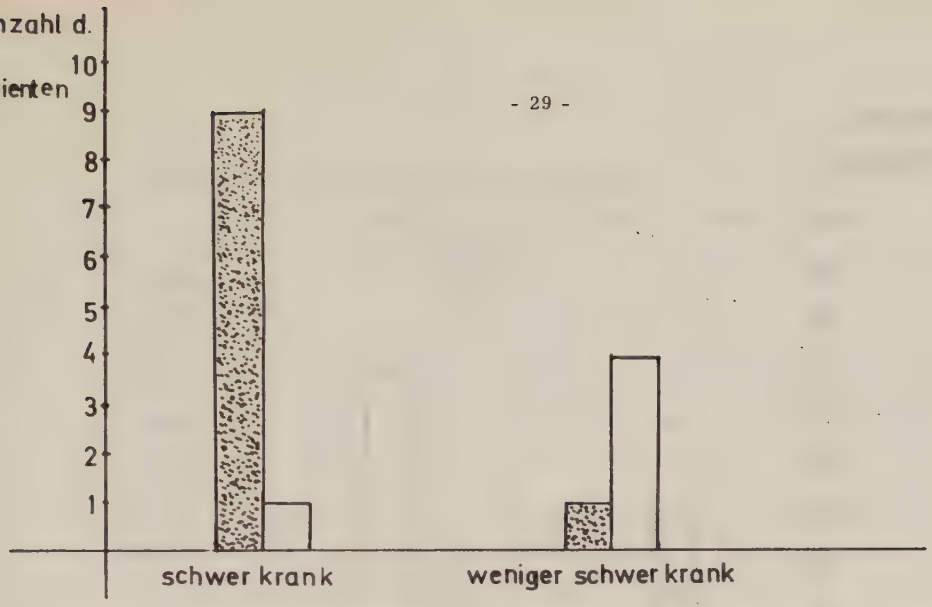


Abb. 3: Vergleich von besonders schwer kranken Patienten mit weniger schwer kranken Patienten in Bezug auf den gestörten [▒], oder nicht gestörten [ ] Tag-Nacht-Rhythmus der AD-Ausschüttung

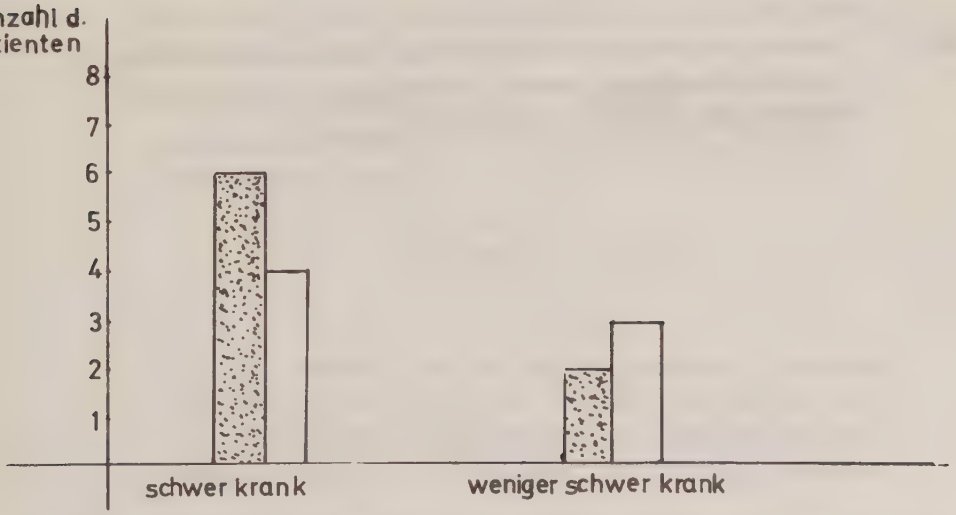


Abb. 4: Vergleich von besonders schwer kranken Patienten mit weniger schwer kranken Patienten in Bezug auf den gestörten oder nicht gestörten Tag-Nacht-Rhythmus der NA-Ausschüttung

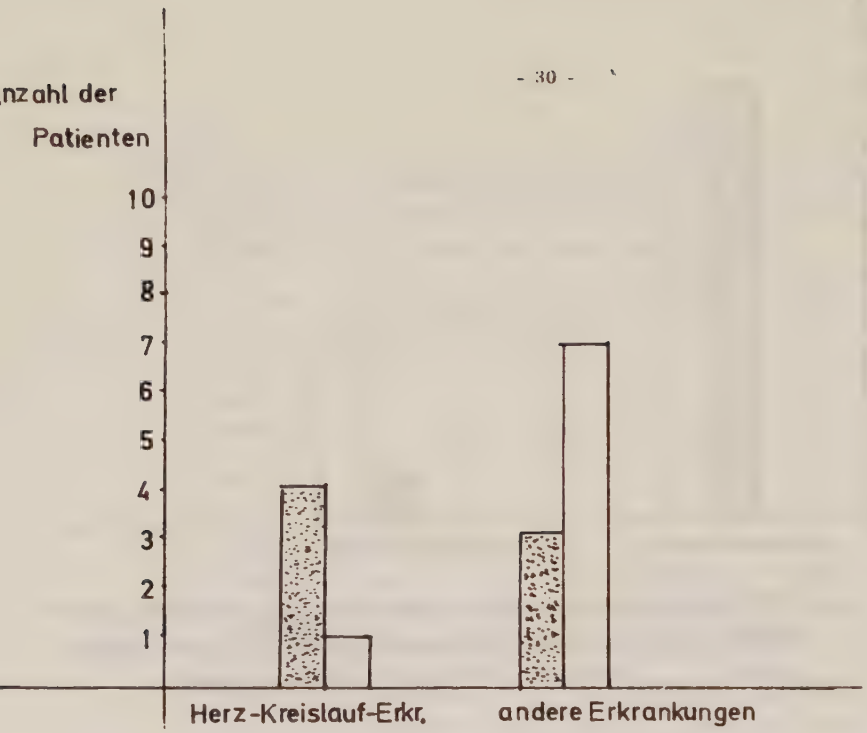


Abb. 5: Vergleich von Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen mit solchen an anderen Krankheiten leidenden, in Bezug auf eine erhöhte NA-Ausscheidungsquote [▒] (nicht erhöht [ ])

Bei Anwendung der Vierfelder-Tafel ergibt sich:

NA	Herz-Kreislauf-Erkrankte	andere Krankh.	Summe
Erhöhung d. NA-Wertes	4	3	7
NA-Wert nicht erhöht	1	7	8
Summe	5	10	15

$x^2 = 3,65$ $\quad p = 0,1 - 0,05$ (Abb. 5)

Das Testergebnis ergibt zwar keine eindeutige Signifikanz der Erhöhung der NA-Ausschüttung bei den Herz-Kreislaufpatienten, läßt es jedoch zu, von einer deutlichen Neigung dazu zu sprechen (siehe Abb. 5)

Zur Untermauerung unserer Ergebnisse haben wir noch verschiedene t-Teste durchgeführt, also eine Prüfung von Paardifferenzen, zum Vergleich zweier Mittelwerte bei paarweiser Anordnung der Meßwerte. Die Meßwerte sind die jeweiligen AD-Ausschüttungen am Tage und in der Nacht bei im Tag-Nacht-Rhythmus gestörten und nicht gestörten Patienten (siehe Tab. 6).

1. Vergleich der Meßwerte der AD-Ausschüttung am Tage bei im Tag-Nacht-Rhythmus dieser Ausschüttung gestörten Patienten mit denen nicht gestörter Patienten:

$$t = \frac{5,9 - 4,4}{\sqrt{\frac{134,65 + 22,35}{10 + 5 - 2} \cdot \frac{10 + 5}{50}}}$$

$t = 0,7 \qquad p > 0,5$

Bei diesem Vergleich ergibt sich also kein signifikanter Unterschied der AD-Ausschüttung am Tage. Man kann also sagen, daß sich im Tag-Nacht-Rhythmus der AD-Ausschüttung gestörte und nicht gestörte Patienten am Tage nicht wesentlich in ihrer AD-Exkretion unterscheiden.

2. Vergleich der Meßwerte der AD-Ausschüttung in der Nacht bei im Tag-Nacht-Rhythmus dieser Ausschüttung gestörten Patienten mit denen nicht gestörter Patienten:

$$t = \frac{7,2 - 2,0}{\sqrt{\frac{58,5 + 8,7}{13} \cdot \frac{15}{50}}}$$

$$t = 4,3 \qquad p < 0,001$$

Dieser Vergleich zeigt einen deutlichen Unterschied der Meßwerte der AD-Exkretion zwischen Patienten, die im Tag-Nacht-Rhythmus der AD-Ausschüttung gestört waren und solchen, die nicht gestört waren. Die Meßergebnisse zeigen, daß die gestörten Patienten durchschnittlich höhere AD-Werte in der Nacht hatten, als es der Norm entspräche.

3. Vergleich der Meßwerte der AD-Ausschüttung, die am Tage gemessen wurden mit denen, die in der Nacht gemessen wurden, bei im Tag-Nacht-Rhythmus der AD-Ausschüttung gestörten Patienten.

$$t = \frac{5,9 - 7,2}{\sqrt{\frac{134,6 + 58,5}{18} \cdot \frac{20}{100}}}$$

$$t = 0,8 \qquad p > 0,5$$

Man erkennt also, daß kein deutlicher Unterschied zwischen den Meßwerten der AD-Ausschüttung, die am Tage und denen, die in der Nacht, bei im Tag-Nacht-Rhythmus gestörten Patienten gemessen wurden, hervortritt. Dies bedeutet also, daß während der Nachtstunden, verglichen mit den Normalwerten, eine erhöhte AD-Ausschüttung bei diesen Patienten stattgefunden haben muß.

4. Vergleich der Meßwerte der AD-Ausschüttung, die am Tage gemessen wurden mit denen, die in der Nacht gemessen wurden bei im Tag-Nacht-Rhythmus der AD-Ausschüttung nicht gestörten Patienten

$$t = \frac{4,4 - 2,0}{\sqrt{\frac{22,5 + 8,7}{8} \cdot \frac{10}{25}}}$$

$$t = 1,22 \qquad p < 0,1$$

Dieser letzte Test wurde nur der Vollständigkeit halber gemacht. Daß er nur eine geringe Signifikanz zeigt, liegt sicher an der kleinen Zahl von Patienten, die keinen gestörten Tag-Nacht-Rhythmus der AD-Ausschüttung aufwiesen. Diese Arbeit sollte aber gerade zeigen, daß bei schwer erkrankten Patienten dieser Tag-Nacht-Rhythmus gestört war. Wie sich also die Normalwerte der AD-Ausschüttung am Tage und in der Nacht unterscheiden, wurde bereits öfter in dieser Arbeit erwähnt.

Tag		Nacht	
gestört	nicht gestört	gestört	nicht gestört
8, 50	4, 69	7, 80	1, 60
1, 75	4, 10	4, 80	0, 3
1, 35	0, 80	4, 10	1, 3
0, 70	5, 40	3, 10	3, 5
5, 80	7, 05	9, 00	3, 7
12, 50	22, 04	9, 40	10, 4
5, 00		9, 60	
5, 80		9, 90	
8, 65	m = 4, 4	5, 80	m = 2, 0
8, 25		8, 90	
59, 30		72, 40	
m = 5, 9		m = 7, 2	

Tabelle 6: Mittelwerte der AD-Ausschüttungen am Tage und in der Nacht bei im Tag-Nacht-Rhythmus gestörten und nicht gestörten Patienten (siehe Abb. 6 und Abb. 7)

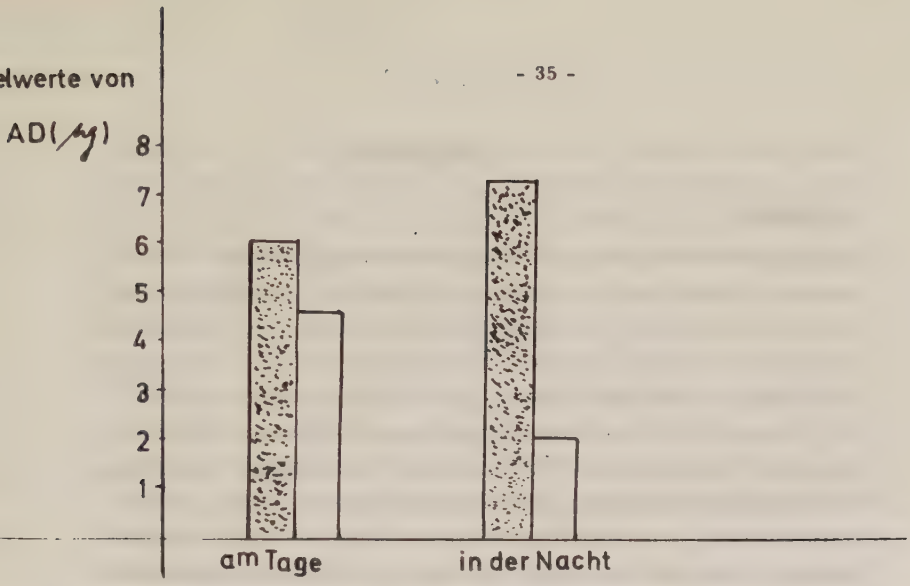


Abb. 6: Vergleich der Mittelwerte der AD-Ausschüttungen 1. am Tage 2. in der Nacht zwischen im Tag-Nacht-Rhythmus gestörten [▒] Patienten und nicht gestörten [ ] Patienten (siehe Tab. 6)

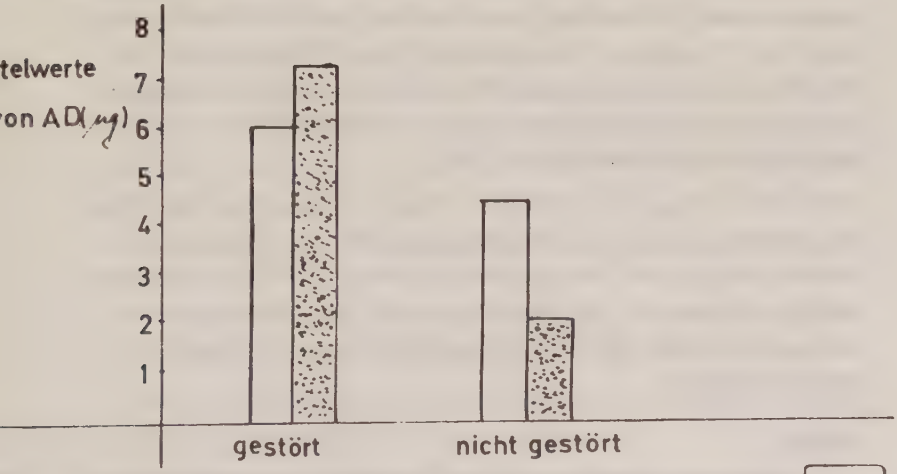


Abb. 7: Gegenüberstellung der Mittelwerte der AD-Ausschüttungen vom Tage [ ] und von der Nacht [▒] bei: 1. im Tag-Nacht-Rhythmus gestörten und 2. nicht gestörten Patienten (siehe Tab. 6)

V. DISKUSSION

Patientengut

Die untersuchten Patienten wurde alle stationär aufgenommen. Sie waren zwischen 20 und 80 Jahre alt und beiderlei Geschlechts. Nach KUSCHKE, RAAB und anderen (85, 99) ist ein Vergleich der KA-Ausscheidungswerte von Patienten zwischen 20 und 70 Jahren durchaus möglich. Auch ein Vergleich beider Geschlechter ergibt für diese Werte keine Unterschiede (84). Ein großes Problem jedoch ist das Sammeln des Harns. Wenn auch bei stationär aufgenommenen Patienten eine relativ günstige Beeinflussung dieser durch das Pflegepersonal möglich ist, so kann man von schwer kranken Patienten nicht immer erwarten, daß sie zuverlässig sammeln, zumal noch zwischen einer Tages- und einer Nachturinflasche unterschieden werden mußte. Ohne Mithilfe des Pflegepersonals wäre es in manchen Fällen überhaupt nicht möglich gewesen. Nur etwa 60 % der Ergebnisse der von uns insgesamt untersuchten Patienten konnten für eine Auswertung herangezogen werden, da die 24-Std.-Harnmenge der anderen Patienten unter 950 ml lag. Wir glauben, daß eine mangelhafte Kontrollmöglichkeit des Wasserhaushaltes zu falschen Ergebnissen führen kann, obwohl mehrere Autoren (45, 84) davon berichten, daß die KA-Ausscheidung von der Diurese und der Harnmenge unabhängig sein soll.

Die Werte von insgesamt 15 Patienten konnten wir für unsere Untersuchungen verwenden. Dies ist natürlich eine kleine Zahl, aber da von jedem Patienten der Tag- und Nachturin getrennt untersucht werden mußte, hätte eine Vergrößerung des Patientengutes die Arbeit zu umfangreich werden lassen. Wir glauben, daß diese Zahl zur Sicherung unserer Ergebnisse dennoch ausreichte.

Methodik

Die THI-Methode nach EULER (45) besitzt eine ausreichende Genauigkeit (11, 84, 85). Zahlreiche Autoren haben diese Methode herangezogen, vor allem um NA und AD nebeneinander bestimmen zu können. Besonders der hohe Grad der Spezifität für die KA, die Sicherheit der Auffindung von NA

und AD (84), die tiefe Nachweisschwelle (85) und die methodische Fehlerbreite (43) lassen sie für unsere Fragestellung geradezu ideal erscheinen. Die hauptsächliche Fehlerquelle liegt in der Beimengung von Pharmaka und bestimmten chemischen Stoffen mit starker Eigenfluoreszenz und einer direkten Beeinflussung des KA-Haushaltes, die unter anderem von RITZEL und anderen (100) erwähnt wurde.

Ergebnisse

Mehrere Autoren behaupten, daß der Schweregrad eines Krankheitsbildes nahezu übereinstimme mit der AD- und NA-Exkretion als Äußerung einer reaktiven Aktivitätssteigerung des sympathico-adrenalen Systems (54, 85, 106). Wir meinen nun bei unseren Untersuchungen herausgefunden zu haben, daß bei sehr schwer erkrankten Patienten auch der Tag-Nacht-Rhythmus der KA-Ausscheidung gestört war, abgesehen von der Erhöhung der Gesamt-KA im Urin, die wir ebenfalls feststellen konnten. Auffallend war die Störung des Tag-Nacht-Rhythmuses in der AD-Exkretion, was nach unseren Untersuchungen mit der klinisch vermuteten Angst dieser Patienten in einem gewissen Zusammenhang stand.

Ebenfalls lassen unsere Ergebnisse eine gute Korrelation zwischen der AD-Ausschüttung und der klinisch vermuteten Angst erkennen, was ja mit der Literatur übereinstimmt (16, 17, 18, 30, 66, 89, 105, 118). Wir können also zusammenfassend sagen, daß beide Gruppen

1. diejenige, die aus Patienten mit schweren Erkrankungen bestand und
2. die, die sich aus Patienten, die nach unserer Einschätzung mit klinisch vermuteter Angst belastet waren, zusammensetzte,

erhöhte KA-Ausscheidungen, sowie einen gestörten Tag-Nacht-Rhythmus besonders in der AD-Exkretion erkennen ließen.

Bei der 3. Patientengruppe, die wir zusammenstellten, haben wir den Zusammenhang zwischen der NA-Ausschüttung und Herz-Kreislauf-Erkrankungen geprüft. Es wird nämlich vermutet, das NA ein Indikator der sog. kardiovaskulären Situation ist (68).

Daß unser Testergebnis in dieser 3. Gruppe keine eindeutige Signifikanz der Erhöhung der NA-Ausscheidung ergibt, liegt sicher an der kleinen Anzahl von Patienten, die eine Herz-Kreislauf-Erkrankung erkennen ließen. Dennoch läßt sich eine Neigung dazu feststellen.

Die Gruppeneinteilung erfolgte nach subjektiven Gesichtspunkten. Leitgedanken waren dabei die klinisch vermutete Angst von Patienten und der Schweregrad ihrer Erkrankungen im Zusammenhang mit dem Tag-Nacht-Rhythmus der KA-Exkretion. Die Angst der Patienten konnte natürlich nur vermutet werden auf Grund der Erkrankungen und der Verhaltensweise dieser Patienten.Psychologische Tests konnten wegen der schweren Erkrankungen nicht durchgeführt werden. In wieweit nun die von uns klinisch vermutete Angst auf den einzelnen Patienten zutraf, glauben wir aus Befragungen dieser und aus Fragen der Patienten selbst, die an uns gerichtet waren, nahezu sicher ermittelt zu haben. Es erzählten viele z. B. von selbst, daß sie nicht schlafen könnten und darüber nachdächten, was wohl aus ihren Erkrankungen werden würde. Bei solchen Patienten nun, die ängstlich um ihre Zukunft besorgt sind, dabei womöglich noch von Schmerzen geplagt werden und nachts keine Ruhe finden können, ist auf Grund der dadurch entstandenen Streßsituation sowieso eine erhöhte AD-Ausschüttung zu erwarten (16, 17, 18, 30, 66, 89, 105, 118). Anders betrachtet, wenn also Patienten mit schweren Erkrankungen einen gestörten Tag-Nacht-Rhythmus der AD-Ausschüttung haben, der sich hauptsächlich dadurch äußert, daß der AD-Wert nachts höher als die Norm ist, kann man nun aus obigen Überlegungen heraus klinische Angst vermuten. Wird nun diese Vermutung noch durch Erzählungen dieser Patienten bestätigt, so glaube ich, kann diese Angst als bekannter Faktor vorausgesetzt werden.

Auf Grund der geringen Zahl der Patienten war nur eine weite Streuung der Werte möglich. Wir glauben aber, daß sie ausreichte, um die Ergebnisse zu sichern, zumal die Ergebnisse statistisch zu bewerten waren.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Wir untersuchten 15 Patienten der Universitätspoliklinik Würzburg mit der THI-Methode nach EULER auf die Ausscheidung der Katecholamine NA und AD am Tage und in der Nacht, um festzustellen, ob der Tag-Nacht-Rhythmus ihrer Ausscheidung gestört war. Voraussetzung war, daß diese Patienten eine schwere Krankheit hatten. Eine Unterteilung des Patientengutes erfolgte nach folgenden Kriterien:

1. Ständig unter Angst stehende Patienten verglichen mit weniger ängstlichen Patienten.
2. Besonders schwerkranke verglichen mit weniger schwerkranken Patienten.
3. Patienten mit Herz-Kreislauferkrankungen verglichen mit solchen an anderen Krankheiten leidenden.

Für jede einzelne dieser Gruppen wurde der Vier-Feldertest und t-Test durchgeführt.

Ergebnis:

zu 1.)
Der gestörte Tag-Nacht-Rhythmus der AD-Ausschüttung tritt bei 8 oder 9 von Angst geplagten Patienten deutlich hervor. Ähnlich ist bei 6 dieser Patienten der Tag-Nacht-Rhythmus der NA-Ausschüttung gestört. Bei den restlichen 6 nicht ängstlichen Patienten (15 - 9 Pat.) waren nur 2 in dem Tag-Nacht-Rhythmus der NA-Ausschüttung gestört.

zu 2.)
Der gestörte Tag-Nacht-Rhythmus der AD-Ausschüttung tritt ebenfalls bei 9 von 10 schwerkranken Patienten deutlich hervor, jedoch nur bei 6 dieser Patienten war der Tag-Nacht-Rhythmus der NA-Ausschüttung gestört.

zu 3.)
Von den 5 Herz-Kreislauf-Patienten zeigten 4 eine deutliche Erhöhung der NA-Ausschüttung.

		Diagnose	Tag		Nacht	
			AD	NA	AD	NA
1	H.	Gamma-A-Plasmocytom, renalisierter Hypertonus, Plasmocytomniere, latenter Diabetes mellitus	0,8	17,36	0,3	5,55
2	P.	Kombinierter Mitralfehler mit überwiegender Mitralstenose. Wiederholte cardiale Dekompensation	12,5	76,0	9,44	22,88
3	B.	Hodgkin	1,75	23,93	4,8	46,8
4	L.	Erythroleukämie, Septicämie	0,680	6,580	3,10	1,80
5	Z.	Osteomyelosklerose (ständig Angst wegen Anämie	1,35	5,02	4,12	14,78
6	R.	Verdacht auf Morbus Hand-Schüller-Christian Karzinommetastasen	5,78	14,93	9,92	3,92
7	B.	Karzinom, metastasierend	5,0	10,2	9,58	13,82
8	B.	Lebercirrhose, Lungenemphysem, ulcerative Procitis, Blutungsanämie	4,08	33,97	1,57	16,13

		Diagnose	Tag		Nacht	
			AD	NA	AD	NA
9	E.	Diabetes mellitus Graviditas Mens VIII Fötus mortuus	5,8	7,99	8,95	19,95
10	L.	Hodgkin	1,81	10,04	0	0,51
11	S.	paraneopl. Syndrom	9,25	23,40	8,88	17,45
12	L.	Vorderwandspitzeninfarkt mit lateraler Beteiligung, Herzwandaneurysma, Cerebralsklerose, Verdacht auf Osteomyelo- sklerose Duplay'sche Erkr. Harnwegsinfektion	5,4	35,10	1,28	6,40
13	K.	Leberzirrhose (schon Oesophagus varic.)	4,69	18,41	3,7	21,45
14	S.	Herz-Kreislauferkr. ohne wesentl. Beeinträchtigung	7,05	32,2	3,5	8,16
15	K.	Mitralvitium, Herzdekompensation Niereninsuffizienz, Pneumonie, letales Herzversagen	8,65	30,31	3,82	11,48
16	H.	Mediastinaltumor mit Lungen- und Lebermetastasen, Hypertonie, Cardiovasculäre Dekompensation Pyometra und Pyosalpinx	8,5	25,65	7,78	6,50

Eichwerte für AD bei pH 3, 5

	2×10^{-7} gr	$1,5 \times 10^{-7}$ gr	1×10^{-7} gr	$0,5 \times 10^{-7}$ gr
Skalenteile:	100	75	50	25
"	100	75	50	25
"	100	74	49	25
"	100	73	50	24
"	100	75	51	25

Eichwerte für AD bei pH 6

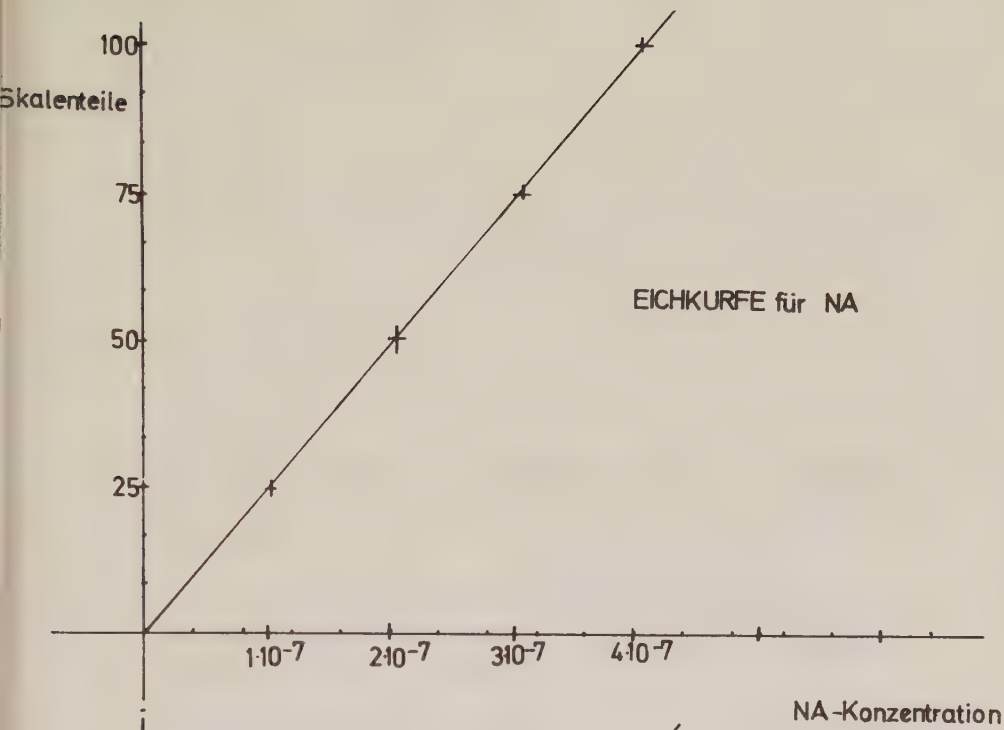
	2×10^{-7} gr	1×10^{-7} gr
Skalenteile:	100	50
	100	49
	100	50
	100	51
	100	50

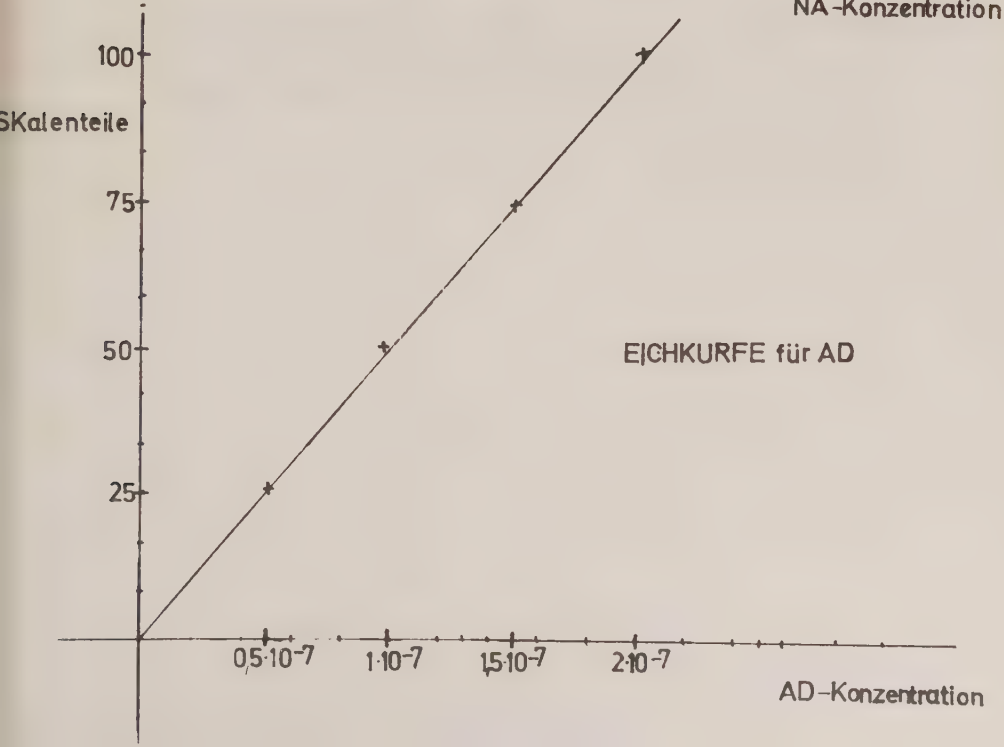
Eichwerte für NA bei pH 6

	4×10^{-7} gr	3×10^{-7} gr	2×10^{-7} gr	1×10^{-7} gr
Skalenteile:	100	75	50	25
	100	75	50	25
	100	75	50	25
	100	73	49	23
	100	75	51	25

Eichwerte für NA bei pH 3, 5

	4×10^{-7} gr	2×10^{-7} gr
Skalenteile:	4	4
	4	3
	4	4
	4	3


100
Skalenteile
75
50
25
EICHKURFE für NA
1·10⁻⁷
2·10⁻⁷
3·10⁻⁷
4·10⁻⁷
NA-Konzentration


100
SKalenteile
75
50
25
EICHKURFE für AD
0,5·10⁻⁷
1·10⁻⁷
1,5·10⁻⁷
2·10⁻⁷
AD-Konzentration

Für die Überlassung des Themas und seine fortwährende Unterstützung bei meiner Tätigkeit als Doktorand danke ich Herrn Professor Dr. med. P. Polzien.

Für die Übernahme des Korreferats und für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes an seiner Klinik bedanke ich mich ergebenst bei Herrn Professor Dr. med. H. Franke.

Nicht zuletzt gilt mein Dank auch Herrn Dr. med. J. Walter für seine allzeitige Hilfsbereitschaft und seinen geduldigen Beistand bei der Bewältigung während meiner Arbeit entstandener Probleme.

LITERATURVERZEICHNIS

1 ABELIN J., Ch. HERREN und W. BERLI — Über die erregende Wirkung des Alkohols auf den Adrenalin- und Noradrenalinhaushalt des menschlichen Organismus Helv. Med. Acta 25, 591-600 (1958)

2 ARMSTRONG M. D., A. Mc. MILLAN and K. V. F. SHAW — 3-Methoxy-4-hydroxy-D-mandelic acid, a urinary metabolite of norepinephrine. Biochim. biophys. Acta 25, 422-436 (1957)

3 ARMSTRONG M. D. and A. McMILLAN — Identification of a major urinary metabolite of norepinephrine. Fed. Proc. 16, 146-162 (1957)

4 AXELROD J. — The metabolism of catecholamines in vitro and vivo. Pharmacol. Rev. 11, 402-408 (1959)

5 AXELROD J. — O-Methylation of epinephrine and other catechols in vitro and vivo. Science 126, 400-425 (1957)

6 AXELROD J., R. TOMCHICK — Activation and Inhibition of Adrenalin Metabolism. Nature, 184, 2027 (1959)

7 AXELROD J., G. WHITBY, G. HERTTING, J. KOPIN — Studies on the Metabolism of Catecholamines Circulation Research 715 (1961)

8 AXELROD J., J. K. INSCOE, S. SENOH and B. WITKOP — O-methylation, the principal pathway for the metabolism of epinephrine and norepinephrine in the rat. Biochim. biophys. Acta 27, 210-25 (1958)

9 AXELROD J. H. WEIL-MALHERBE and R. TOMCHICK — The physiological disposition of H^3-epinephrine and its metabolite metanephr. J. Pharmacol. exp. therap. 127, 251-56 (1959)

10 BERNHEIMER H., W. BIRKMAYER und O. HORNYKIEWICZ — Zur Biochemie des Parkinsonsyndroms des Menschen. Klin. Wschr. 41, 465, 469 (1963)

11 BETTGE S. — Untersuchungen über den Nachweis der sympathicomimetischen Hormone im Blut und Urin des Menschen. Untersuchungen über die Urinausscheidung der sympathicomimetischen Hormone bei Hypertonikern. Zeitschr. f. Kreisl. Forschg. 49, 534-49 (1960)

12 BIECK P.	Untersuchungen zur medikamentösen Beeinflussung des Brenzkatechin-Haushaltes. Dissert., Med. Uniklin. Würzburg (1963)
13 BIRKE G., H. DUNER, S.O. LILJEDAHL, B. PERNOW, L.O. PLANTIN and L. TROELL	Acta chir. scand. 114, 87 (1957)
14 BIRKMAYER W., W. WINKLER	Klinik und Therapie der vegetativen Funktionsstörungen. Wien, 1951
15 BLASCHKO H.	The development of current concepts of catecholamin formation. Pharm. Rev. 11, 307-320 (1959)
16 CANNON W. B.	The Emergency Function of the adrenal medulla in pain and the major emotions. Amer. J. of Physiol. 33, 356-372 (1914)
17 CANNON, W. B.	Die Notfallsfunktion des sympathico-adrenalen Systems. Erg. d. Physiol. 27, 380-406 (1928)
18 CANNON, W. B. and R.G. HOSKINS	The effects of Asphyxia, Hyperpnoea and sensory stimulation on adrenal secretion Amer. J. of Physiol. 29, 274-279 (1911)
19 CANNON, W. B. and H. LYMAN	The Depressor Effect of Adrenaline on Arterial Pressure. Amer. J. of Physiol. 31, 376-398 (1913)
20 CANNON, W. B., A. WUERIDO, S. W. BRITTON and E. M. BRIGHT	Studies on the conditions of activity in endocrine glands. XXI Amer. J. of Physiol. 79, 466-507 (1927)
21 CANNON, W. B. and A. ROSENBLUETH	A comparion of the effects of Sympathin and Adrenine on the iris. Amer. J. of Physiol. 113, 251-258 (1935)
22 CANNON, W. B.	Bodily changes in pain, hunger, fear and rage. 2nd ed. Boston: Ch. T. Branford (1953)
23 CARLSSON A.	The occurence, distribution and physiol. role of catecholamines in the nervous system. Pharmacol. Rev. 11, 490-503 (1959)
24 CHIDSEY, Ch. A., E. BRAUNWALD and A.G. MORROW	Catecholamine Excretion and Cardiac Stores of Norepinephrine in congestive heart failure. Amer. J. of Med. 39, 442-451 (1965)

25 COLEHOUR, J. K. — Stress measurements in normal and labyrinthine defective subjects in unusual force environments. Washington: NASA (1965)

26 DELIUS L. — Symposion: Psychosomatik der Herz-Kreislaufregulation. Kongreß f. innere Medizin. LXX

27 DENGLER H. H. KLEMM und G. REICHEL — Die Katecholaminausscheidung bei Infektionskrankheiten. I. Klin. Wschr. 37, 798-803 (1959)

28 EHRINGER H. und O. HORNYKIEWICZ — Verteilung von Noradrenalin und Dopamin im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des extrapyramidalen Systems. Klin. Wschr. 38, 1236-39 (1960)

29 EIFF, A. W. v. — Experimentelle Analyse einer vegetativen Regulationsstörung. Verh. d. Dtsch. Ges. f. Inn. Med., 73. Kongr., 42-57 (1967)

30 ELMADJIAN F., J. HOPE, E. LAMSON — Excretion of Epinephrine and Norepinephrine under stress. Recent Progress in Hormon Research, 14, 513 (1958)

31 ELMADJIAN F., E. T. LAMSON and R. NERI — Excretion of adrenaline and noradrenaline in human subjects. J. Clin. Endocrin. u. Metabol. 16, 222-237 (1956)

32 ELMADJIAN F., E. LAMSON, R. NERI — The nature of Adrenaline and Noradr. in Normal Human Urine. J. clin. endochrin. 16, 216 (1956)

33 EULER, U. S. v. und U. LUNDBERG — J. appl. Physiol. scand. 6, 551 (1954)

34 EULER, U. S. v. — The presence of substance with Sympathin E properties in spleen extracts. Acta physiol. scand. 11, 168-186 (1946)

35 EULER, U. S. v. — A specific sympathicometic ergone in adrenergic nerve fibres (Sympathin) and its relations to Adrenaline and Noradrenaline. Acta physiol. scand. 12, 73-97 (1946)

36 EULER, U. S. v. — Sympathin, Histamine and Acetylcholine in mammalian nerves. J. Physiol. 107, 10-11 (1948)

37 EULER, U.S.v.	Über Noradrenalin und Adrenalin. Erg.d.Physiol. 46, 261-307 (1950)
38 EULER, U.S.v.	The nature of adrenergic nerve mediators Pharmacol.Rev. 3, 247-270 (1951)
39 EULER, U.S.v.	Noradrenaline. Springfield: Ch.C.Thomas, 140-152 (1956)
40 EULER, U.S.v. and R. SUNDIN	Noradrenaline-output in urine after infusion in man. Brit.J.Pharmacol. 6, 286-297 (1951)
41 EULER, U.S.v. and S. HELLNER	Excretion of Noradrenaline and Adrenaline and Hydroxytyramine in urine. Acta physiol.scand. 22, 161-167 (1951)
42 EULER, U.S.v. and S. HELLNER	Excretion of Noradrenaline and Adrenaline in muscular work. Acta physiol.scand. 26, 183-191 (1952)
43 EULER, U.S.v. and F. LISHAJKO	The estimation of catecholamines in urine. Acta physiol.scand. 45, 122-130 (1953)
44 EULER, U.S.v., R. LUFT and T. SUNDIN	Excretion of urinary adrenaline in normals following intravenous infusion. Acta physiol.scand. 30, 249-257 (1954)
45 EULER, U.S. v. and J. FLODING	Fluorimetric estimation of Noradrenaline and Adrenaline in urine. Acta physiol.scand. 33, Suppl. 118 45-63 (1955)
46 EULER, U.S.v. and F. LISHAJKO	Improed technique for the fluorimetric estimation of catecholamines. Acta physiol.scand. 51, 348-356 (1961)
47 EULER, U.S. v. et al.	Diurnal variations in the excretions of free and conjugatet Noradrenaline and Adrenaline in the Urine from healthy subjects. Acta physiol.scand. 33, Suppl. 118 (1955)
48 EULER, U.S.v.	Ciba Found.Coll.Endocr. 12, 268 (1958)
49 EULER, U.S.v. I. ORWEN	Preparation of Extracts of Urine and Organs for estimation of free and conjugatet Adrenaline and Noradrenaline. Acta physiol.scand. 33, Suppl. 118 (1955)
50 EULER, U.S. v., G. BLOOM, M. FRANKENHAEUSER	Catecholamine Excretion and Personality Traits in Paratroop Trainess. Acta physiol. scand. 58, 77 (1963)

51 EULER, U.S.v.	Ausscheidungsmuster von Katecholaminen während verschiedener physiologischer und pathophysiologischer Zustände, Funktionsabläufe unter emotionellen Belastungen. Symposium Wien 1963 (Karger, Basel, 1964)
52 FELT, V. und H.L. STARKA	Die Ausscheidung von Steroidstoffwechselprodukten bei Frauen mit kardialen Thyreotoxikosen. Endokrin. 47, 11-19 (1964)
53 FOLKOW, B.	Nervous control of the blood vessels. Physiol. Rev. 35, 629-663 (1955)
54 FORSSMAN, O., C. HANSSON and C.C. JENSEN	The adrenal funktion in coronary thrombosis. Acta med. scand. 142, 441-449 (1952)
55 FRANKSON, C., C.A. GEMZELL and U.S. v. EULER	J. clin. Endocr. 14, 608 (1954)
56 FUNKENSTEIN, D.H., M.D. GREENBLATT and A.C. SOLOMON	Norepinephrine-like and Epinephrine-like substances in psychotic and psychoneurotic patients. Amer. J. Psychiat. 108, 652-661 (1952)
57 GADDUM, J.H., W.S. PEART and M. VOGT	The estimation of adrenaline and allied substances in blood. J. Physiol. 108, 467-481 (1949)
58 GERDES, H. R. BICKENBACH und A. HARDEWIG	Nordadrenalin- und Adrenalinausscheidung beim Herzinfarkt. 75. Tag d. Ges. f. Inn. Med., Vortrag 100 (1969)
59 GOODALL, Mc C.	Metabolic products of adrenaline and noradrenaline in human urine. Pharmacol. Rev. 11, 416 (1959)
60 GOODALL, Mc C. and N. KIRSHER	Biosynthesis of epinephrine and norepinephrine by sympathetic nerves and ganglias. Circul. 17, 366-387 (1958)
61 GOODALL, Mc C., N. KIRSHER and L. ROSEN	Metabolism of noradrenaline in the human. J. clin. Invest. 38, 707-734 (1959)
62 GOODALL, Mc C. and B.W. HAYNES	Adrenal medullary insufficiency in severe thermal burn. J. clin. Invest. 39, 1927-32 (1960)

63 GOODALL, Mc C. and M. L. BERMAN	Urinary output of adrenaline, noradrenaline and 3-methoxy-4-hydroxy-mandelic acid following centrifugation and anticipation of centrifugation. J. clin. Invest. 39, 1533-38 (1960)
64 GOODALL, Mc C. and N. KIRSHER	Biosynthesis of adrenaline and noradrenaline in vitro. J. biol. chem. 226, 213 (1957)
65 GOODALL, Mc C. and L. ROSEN	Excretion of Noradrenaline. J. clin. Invest. 42, 1578 (1963)
66 GOODALL, Mc C.	Sympatho-Adrenal Responce to Gravitional Stress. J. clin. Invst. 41, 2 (1962)
67 GOLENHOFEN, K.	Zum Mechanismus der Adr.-Wirkung auf die menschl. Muskelgefäße. Klin. Wschr. 37, 731-32 (1959)
68 GOERTZ	Katecholaminausscheidung von Patienten mit einer Sinustachykardie. Dissertation Med. Poliklinik Wbg. (1970)
69 GREENBERG, R. E. and L. I. GARDENER	Catecholamine metabolism in a functional neural tumor. J. clin. Invest. 39, 1129-36 (1960)
70 HAGEN, P.	Biosynthesis of norepinephrine from 3,4-dihydroxyphenylethylamine. J. Pharmacol. exper. Therap. 116, 26 (1956)
71 HARPER, H. A.	Review of Physiological Chemistry. Lange Medical Public., Los Altos/Calif. 7 th Edit., 345 (1959)
72 HENNEMANN, H.	Gesteigerte renale Brenzkatechinamin-Exkretion nach Diuretica. - Beziehungen zum salidiuretischen Effekt und Glomerulumfiltrat. Inaug.-Diss., Wbg. (1968)
73 HESS, W. R.	Die funktionelle Organisation des vegetativen Nervensystems. Basel, Schwabe 1-226 (1948)
74 HILD, R., H. HILLE, K. MECHELKE und G. MÜLLER	Änderung der Muskel- und Hautdurchblutung nach 1-Adrenalin und 1-Noradrenalin vor und nach Prednisolon-Natrium-Succinat. Zeitschr. f. Kreisl. 49, 965-75 (1960)

75 HOFF, F.	Fieber, unspezifische Abwehrvorgänge, unspezifische Therapie. Stuttgart, Thieme (1957)
76 HOFF, F.	Klinische Physiologie und Pathologie. Stuttgart (1962)
77 HOLTZ, P.	Allgemeine Physiologie der nervalen und humoralen Regulation des Kreislaufs. Klin. Wschr. 37, 727/28 (1959)
78 JACOBS, S. L., C. SOBEL, R. HENRY	Specifity of the Trihydroxyindole Method for Determination of urinary Catecholamines. J. clin. endocrinol. 21, 305 (1961)
79 KARLSON, P.	Lehrbuch der Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler. Stuttgart, Thieme (1952)
80 KÄRKI, N. T.	The urinary excretion of Noradrenaline and Adrenaline in different age groups, its diurnal variation and the effect of muscular work on it. Acta physiol. scand. 39, Suppl. 132 (1956)
81 KIEFER, G.	Über den Einfluß von Pharmaka auf den Adrenalin- und Noradrenalin-Stoffwechsel. Dissertation, Uni Mainz (1964)
82 KREPPEL, E. und J. M. BAYER	Die Ausscheidung von Adrenalin und Noradrenalin im Urin nach beidseitiger totaler Adrenalektomie bei Patienten mit Hyperfunktions-Cushing. Klin. Wschr. 41, 1152-55 (1963)
83 KRYTER, K. D. und E. GRANDJEAN	Wirkung des Lärms auf den Menschen. In: Mensch und Umwelt, Heft 4, Basel: Documenta Geigy (1960)
84 KUSCHKE, H. J.	Untersuchungen über den Erregungszustand des symp. Nervensystems und des Nebenniedenmarkes bei kardiovasculären Erkrankungen. Arch. f. Kreislauff. 36, 104-148 (1961)
85 KUSCHKE, H. J. und K. W. SCHNEIDER	Die symp. adrenale Reaktion beim Herzinfarkt. Zschr. f. Kreislauff. 49, 261-69 (1960)
86 KUSCHKE et al.	Klin. Wschr. 44, 1297 (1966)
87 LEHMANN, G.	Zur Physiologie des Adrenalins. Dtsch. med. Wschr. 74, 193 (1949)

88 LEVI, L.	Das Experiment an Menschen in der Psychomatik. Verh. d. Dtsch. Ges. f. Inn. Med., 73. Kongr. 58-70 (1967)
89 LEVI, L.	Die Beeinflussung von stressbedingten biochemischen Reaktionen durch Psychopharmaka unter besonderer Berücksichtigung der Entstehungsursache kardiovaskulärer Störungen. International Symposium on Psychotropic drugs in internal medicine, Neapel (1968)
90 LORAINE und BELL	Hormone Assays and their clinical Application. 2. Aufl., Livingstone Edinburg (1966)
91 LUND, R.	Acta pharmacol. 6, 137 (1950)
92 MATTOK et al.	Clin. chim. Acta, 14, 99 (1966)
93 MEINERTZ	Med. Welt 924-926 (1961)
94 NUZUM, F.R. and F. BISCHOFF	Circulation 7, 96 (1953)
95 OBERHOLZER, R.	Die Kreislaufzentren. Klin. Wschr. 37, 728/29 (1959)
96 ORTMANN, R.	Allgemeine Anatomie der Herz- und Gefäßnerven. Klin. Wschr. 37, 726/27 (1959)
97 PAGET, M.	zitiert nach KUSCHKE, H. J. Bull. Sc. Pharm. 37, 537 (1930)
98 PINCUS, G.	A diurnal rythm in the excretion of urinary Ketosteroid by young man. J. clin. Endocrinol. 3, 195 (1943)
99 RAAB, W.	Neurohormonal bedingte Herzkrankheiten. Arch. f. Kreislauff. 15, 39-63 (1949)
100 RITZEL, G. und W. A. HUNZINGER	Über die Bestimmung von Katecholaminen im Urin. Klin. Wschr. 41, 419-23 (1963)
101 SANO, I., K. TANIGUCHI, T. GAMO, M. TAKESADA und Y. KAKIMOTO	Die Katechinamine im Zentralnervensystem. Klin. Wschr. 38, 57-62 (1960)

102 SCHIEFELBEIN, H. J. TRAHTSCHOLD, C. FALKE und F. MEDZIKRADSKY	Experimentelle Untersuchungen zur Diagnose des Phäochromocytoms mit Hilfe radioaktiv markierter Substanzen. Klin. Wschr. 41, 784-85 (1963)
103 SCHILDKRAUT, J. J. and S. SKETY	zitiert n. Dtsch. Med. Wschr. 92, 1, S. 38 Science 156, 21 (1967)
104 SCHMID E.	Untersuchungen über die Physiologie und Pathophysiologie des Sympathicoadrenalen Systems durch Bestimmung der Vanillinmandelsäure-Ausscheidung im Harn mit dünnschichtchromatographischer Technik. Archiv für Kreislaufforschung 49, 83 (1966)
105 SCHMID, E., K. BACHMANN, H. HAAS, K. SCHMERWITZ, W. SÜSS, P. WINTER und L. ZICHA	Untersuchung über die Harnausscheidung des Katech. -metaboliten Vanillinmandelsäure bei verschiedenen Formen körperlicher und emotioneller Belastung. 70. Kongr. 64, LXVIII, 443-445
106 SCHMID E. und Ch. MEYTHALER	Untersuchungen über die symp. -adrenalen Reaktionen bei Autofahrern mit Hilfe der VMS-Bestimmung im Harn. Klin. Wschr. 42, 139-40 (1964)
107 SCHNEIDER K. W.	Untersuchungen über Veränderungen einiger Kreislaufgrößen unter Wirkung symp. mimetischer Substanzen. Arch. f. Kreislauff. 25, 1-101 (1957)
108 SHAW F. H.	The estimation of adrenaline. Biochem. J. 32, 19-25 (1938)
109 STURM A.	Das Verhalten der Katecholamine bei Operationen mit Hilfe des extrakorporalen Kreislaufs. Klin. Wschr. 41, 988-95 (1963)
110 THIEL W.	Veränderte Katecholaminausscheidung nach Diazepam. Dissert., Med. Uniklin. Würzbg. (1970)
111 WARTBURG, J. P. v. W. BERLI und H. AEBI	Der Einfluß langdauernder Äthylalkoholbelastung auf die Katecholaminausscheidung im Harn der Ratte. Helv. Med. Acta 28, 89-98 (1961)
112 WEIZSÄCKER, Fr. V. v.	Der Gestaltkreis. Thieme, Stuttgart (1947)
113 WEIZSÄCKER, Fr. V. v.	Psychosomatische Medizin. Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 55, 13-24 (1949)

114 WEIZSÄCKER, Fr. V. v.	Der kranke Mensch. Köhler, Stuttgart (1951)
115 WIDMER, L. K., D. v. CAPELLER und H. STAUB	Noradrenalin, Adrenalin und Hautdurchblutung Klin. Wschr. 13, 732 (1959)
116 WURTMANN und AXELROD	First Latin American Symposion on Catecholamines. Buenos Aires 1966, zitiert nach Science 154, 680 (1966)
117 ZICHA, L. und B. S. ALI	Über den Einfluß von Koffein auf den Tagesrhythmus der Vanillinmandelsäure, Vanillinsäure und der Homovanillinsäure. Med. Welt 30, 1674-1678 (1969)
118 ZICHA, L. E. SCHMID, E. SÜSS, G. SÜSS, P. WEISS und D. BERGNER	Über das Verhalten der Nebennierenrinden-Steroidausscheidung im Harn und ihre Beziehung zur Vanillinmandelsäure bei emotioneller Belastung durch zahnärztliche Behandlungsmaßnahmen. Endokrinologie 47, 281-289 (1965)

Lebenslauf

Am 3. März 1940 wurde ich als Sohn und erstes Kind des Zahnarztes Dr. Edwin Fuierer und seiner Ehefrau Anni Fuierer, geb. Dietsch, in Würzburg geboren. Meine Eltern und ich haben die deutsche Staatsangehörigkeit. Ich bin röm.-katholisch.

Von 1946 bis 1951 besuchte ich die katholische Volksschule in Kitzingen und trat anschließend in die Oberrealschule Kitzingen über.

Die Unterprima und die Oberprima habe ich im Frankenlandschulheim Schloß Gaibach/Ufr. (Hum. Gymn. mit Realgymnasium) absolviert und im Juli 1961 dort die Reifeprüfung bestanden.

Anschließend war ich zwei Jahre lang als Praktikant in der Marien-Apotheke in Arnstein bei Würzburg tätig. Danach legte ich im September 1963 in Würzburg das pharmazeutische Vorexamen ab.

Mein erstes Studiensemester belegte ich im Winter 63/64 an der Universität Erlangen. Ich beabsichtigte zunächst, das pharmazeutische Studium bis zum Schlußexamen fortzusetzen, kehrte jedoch noch im Jahre 1964 nach Würzburg zurück, um dort an der Universität auf das Studium der Zahnmedizin überzuwechseln. Im April 1967 bestand ich nun in Würzburg die zahnärztliche Vorprüfung und im Februar 1970 schließlich das Staatsexamen.

Seit dieser Zeit bin ich als zahnärztlicher Assistent tätig.

Dieter Fuierer

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80